

• 理论研究 •

基于“肺与大肠相表里”探讨“肺肠合病”与黏膜免疫的关系*

郑榕 许若纓 柯敏辉 汤水华 黄铭涵[#]

(福建中医药大学附属第二人民医院 福建 350003)

摘要: 基于中医“肺与大肠相表里”理论,结合西医学黏膜免疫研究进展,总结“肺肠合病”和肺、肠功能、黏膜免疫之间的病理生理关系。肺主宣降,使卫气布达周身肌表;大肠传化糟粕,使五脏安定。肺与大肠生理功能正常是抵御外邪的基础条件,两者功能失常是导致“肺肠合病”的根本原因。西医学认为“肺肠合病”与黏膜免疫密切相关,黏膜免疫中免疫球蛋白、细胞因子是“肺肠合病”的物质基础,其“选择性的归巢机制”则是“肺肠合病”的桥梁。运用“肺与大肠相表里”理论,探讨“肺肠合病”与黏膜免疫的关系,可为“肺肠合病”的临床治疗提供新思路。

关键词: 肺与大肠相表里;肺肠合病;黏膜免疫

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.06.008

中图分类号: R221.1

Exploration of relationship between the “simultaneous lung and large intestine pattern” and mucosal immunity based on the “interior – exterior relationship between the lung and large intestine”*

Zheng Rong, Xu Ruoying, Ke Minhui, Tang Shuihua, Huang Minghan[#]

(The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian 350003, China)

Abstract: Based on the theory of the “interior-exterior relationship between the lung and large intestine” in traditional Chinese medicine (TCM) and drawing on the research progress in mucosal immunology of modern medicine, the present paper summarizes the pathophysiological relationship between simultaneous lung and large intestine pattern and the function of lung and intestine as well as mucosal immunity. As lung qi disperses and descends, it makes defensive qi flow around the body surface. As large intestine transports and transforms waste substances from the body, the five zang-organs are in peace and stability. While the normal physiological function of the lung and large intestine is the foundation for body defenses against external pathogenic factors, their abnormal functioning will lead to the lung and large intestine pattern. According to modern medicine, such disease is closely related to mucosal immunity. It is believed that immunoglobulins and cytokines in the mucosal immune system might play a role in affecting both the lung and large intestine at the same time, and the selective homing mechanism could explain the transmission of the disease between the two. The present research hopes to shed some light on the clinical treatment of the lung and large intestine pattern by exploring the relationship between the disease and mucosal immunity from the perspective of the TCM theory of the “interior-exterior relationship between the lung and large intestine”.

Keywords: interior-exterior relationship between the lung and large intestine; simultaneous lung and large intestine pattern; mucosal immunity

Corresponding author: Huang Minghan, Associate Chief Physician, Master's Supervisor. The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine. No. 282 Wusi Road, Gulou District, Fuzhou 350003. E-mail: huangminghan2010@163.com

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81774118), Program for Young and

郑榕,女,在读硕士生

[#] 通信作者:黄铭涵,男,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要研究方向:慢性脾胃病研究, E-mail: huangminghan2010@163.com

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81774118),福建省卫健委中青年骨干人才培养资助项目(No. 2019-ZQN-79),福建中医药大学中医脾胃优势学科开放课题资助项目(No. X2019028-学科)

Middle-aged Backbone Talents funded by Fujian Provincial Health Commission (No. 2019-ZQN-79)

Conflicts of interest: None

“肺肠合病”,指同一时期肺与大肠都存在病变,在临床上表现为呼吸道疾病时常常伴有消化道症状,或消化道疾病经常出现呼吸道不适。其产生方式有两种^[1],一种是肺脏先病而后累及大肠,即肺病及肠;另一种是大肠先病而后累及肺脏,即肠病及肺。“肺肠合病”的发病机制复杂,涉及黏膜免疫、血管活性肽、微生态、神经-内分泌-免疫网络等^[2]。根据其主要表现,我们可以发现中医学“咳嗽”“哮喘”“便秘”“泄泻”等疾病中都有类似的症状,中医认为其主要病机在于气机升降失调^[3]。肺与大肠相距甚远,以气相通,肺气肃降失常,大肠失其助力,则传导失司;反之大肠传导失常,气机阻塞,肺气下降无路,则肺失宣肃,二者最终皆导致肺肠合病。且中医认为疾病发生发展与邪正盛衰息息相关,若肺气宣肃正常,卫气得以输布,大肠传导正常,胃可纳五谷,气血得以生化,则体内正气充盛,外邪无孔而入。此外,早在《内经》时期肺与大肠就被联系在一起,有“肺与大肠相表里”之说,并成为了中医基础重要理论之一。“肺与大肠相表里”理论在历代医家的传承与发展下,以脏腑、经络为基础,二者的表里关系表现在其生理、病理上相互影响,并运用于肺病、肠病的治疗。本文结合西医学的研究,从“肺与大肠相表里”理论探讨“肺肠合病”与黏膜免疫机制的关系,以期“肺肠合病”的防治提供理论依据。

1 “肺与大肠相表里”的功能正常是抵御外邪的基础条件

明代皇甫中曰:“夫肺居至高之上,主持诸气……卫护一身,如天之覆物。”^[4]指出肺位居所有脏腑之上,主管全身之气,可以保护全身各脏腑。而肺是如何“卫护一身”呢?明代绮石的《理虚元鉴》提到:“肺主皮毛,外行卫气,气薄而无以行卫外,则六气所感,怯弱难御,动辄受损”^[5]。可见,肺主要通过“行卫气”来卫护机体的,“卫气”《内经》描述其为“慄悍滑疾”之气,其可卫护肌表、捍卫机体。若肺气不足,则卫气无法行于体外,导致机体难御外邪,从而出现“受损”。

此外,肺主宣发肃降,不仅仅指调节气机的顺畅,“宣发”还有“宣发卫气”之意,通过肺气的宣发,使卫气布达周身肌表,以达“卫护一身”;“肃降”还蕴含着“清肃”之意,即清洁、肃清呼吸道中异物,防

止疾病产生。故肺“宣发肃降”“肺主气”功能的正常,是机体抵御外邪的重要条件。

大肠位处下焦,主传化糟粕,是水谷在人体内代谢的最后一道关卡。我们知道,水谷入内,首先经过胃受纳腐熟,然后在脾气、肺气的协助下将精微物质输布全身,而废弃之物则通过胃气的“降浊”输送至大肠,最后再通过大肠“传化糟粕”的功能排出体外。可见,胃和肠在食物消化吸收上密切相关,大肠“传化糟粕”功能的正常,是胃“受纳”的前提,正如清代顾世澄《疡医大全》中所言:“大肠传导之官,……上受胃家之糟粕,下输于广肠,旧谷出而新谷可进。”^[6]胃“受纳”正常,则气血生化有源,五脏安定。故从某种程度说,大肠“传化糟粕”功能的正常,也起到卫护机体、安定五脏的作用。因此,“肺与大肠相表里”的生理功能,在防御外邪、卫护机体的过程中起着至关重要的作用。

2 “肺与大肠相表里”的功能失常是“肺肠合病”的根本原因

“肺肠合病”不外乎就是“肺病及肠”和“肠病及肺”两种。“肺病及肠”,指的是病邪首先侵犯肺脏,导致肺系疾病,而后传于大肠,出现肠道症状。张氏等^[7]通过横断面调查法发现,患有肺病的患者均出现明显的便秘、便溏等肠道不适。王氏等^[8]发现,咳嗽变异性哮喘患者均会出现大便异常,且在治疗的方药中适当加以降利大肠的药物,会提高疗效。可见在一定程度上,肺病会影响大肠的传导功能。从传统中医来讲,大肠传糟粕,故以通为用,以降为常,大肠的“降”与“通”,均需依赖人体气机的正常升降。而人体气机的升降,离不开肺气的宣发肃降,正所谓“肺主一身之气”。若肺气失宣,本该在上的清气停留于下,则会出现泄泻;反之,若肺气肃降失常,导致本该停留于下的秽浊之气上逆,则会出现腹胀。当然,由于病因病机的不同,肺病可以导致不同的肠病发生。如:肺气虚弱,其气不能下达于大肠,则导致大肠无力传导,进而出现便秘;若肺气进一步虚弱,可能影响对大肠的固摄作用而出现泄泻,其病因病机复杂多样,但究其根本原因,还是在于肺气的功能失常。

“肠病及肺”,是指病邪首先侵犯大肠,引起肠道疾病,之后上传于肺,影响肺的正常生理功能,从而出现一系列肺系疾病。倪氏等^[9]通过溃疡性结

肠炎的证候学调查发现,大部分溃疡性结肠炎患者伴有呼吸系统症状,且通过红外热像技术,发现“肠病及肺”在临床上普遍存在。徐氏等^[10]的研究提示,肠易激综合征患者常伴有肺部疾病。这些均表明了肠道功能异常与肺部损伤存在某些密切联系。从中医病机学分析,由于实邪壅滞大肠,导致下行之气受阻,上逆于肺,影响肺气宣肃,从而出现咳嗽、喘息等肺气上逆症状。正如清代张志聪所著的《黄帝内经素问集注》中曰“邪痹于大肠,上则为中气喘争。”^[11]《伤寒论》第208条、221条中也提及阳明病实热壅滞可出现腹满而喘。故“肠病及肺”的根本原因,还在于“肺与大肠相表里”的生理功能失调。

3 “肺与大肠相表里”理论为阐释“肺肠合病”与黏膜免疫的关系提供新思路

从西医学来说,黏膜免疫在保护机体,防御外界有害微生物的过程中扮演着重要的角色,不仅仅只有局部的免疫,更有通过免疫细胞的迁徙完成的共同免疫。有研究表明^[12],当一处黏膜发生病变时,可以通过黏膜免疫细胞的迁徙将病变传至另一处,呼吸道和消化道都具有类似的黏膜结构,且呼吸道黏膜是所有黏膜中与外界接触最多的,消化道黏膜是体内黏膜面积最大的。因此,黏膜免疫与“肺肠合病”的发生发展存在紧密联系。从传统中医理论来看,中医所说的卫气功能与西医学所提到的黏膜免疫功能一致,都具有防御功能,而卫气之所以能散布全身,则离不开“肺的宣发”,肺气宣发功能正常,则卫气敷布于肌表腠理,起到抵御外邪的作用。故结合“肺与大肠相表里”理论以及黏膜免疫的研究,可认为黏膜免疫是肺肠合病的生物学机制之一。有关黏膜免疫的现代研究,将为“肺肠合病”的理论创新提供新的切入点。

黏膜免疫是由黏膜相关淋巴组织和弥散性淋巴组织构成的,其中包括黏膜固有层、上皮内淋巴细胞等组织结构及免疫细胞。有研究发现^[13-14],在机体发生免疫应答时,肠道黏膜及支气管黏膜可同时产生大量分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA),其数量大大超过其他免疫球蛋白,并且其可通过淋巴细胞的迁徙,分布于全身各部位黏膜,故亦有人称黏膜免疫应答为黏膜sIgA应答。可见,sIgA是黏膜免疫功能最主要的实践者,也是联系机体各处黏膜的共同分子基础。哈氏等^[15]通过观察正常大鼠及哮喘大鼠肺组织、肠黏膜中sIgA,发现在哮喘发病时sIgA可同时在肺和肠道中表达,说明sIgA是联络肺、肠的物质纽带。除了sIgA,T淋巴细

胞在肺与大肠的黏膜免疫中也起重要的影响。周氏等^[16]通过实验发现溃疡性结肠炎大鼠的CD4⁺T淋巴细胞增加,CD8⁺T淋巴细胞减少,提示溃疡性结肠炎与T淋巴细胞有关。孙氏^[17-18]发现溃疡性结肠炎患者的T淋巴细胞亚群比例失调,认为T淋巴细胞亚群比例失调可能是溃疡性结肠炎重要的发病原因之一。此外,有学者研究^[19],表明T淋巴细胞在支气管哮喘中也起着重要作用。苏氏等^[20]研究发现,慢阻肺患者的CD4⁺T淋巴细胞比例降低,CD8⁺T淋巴细胞比例增高,认为慢阻肺的发生发展与T淋巴细胞免疫功能紊乱有关。由此可见,T淋巴细胞对肺和肠的疾病均存在某种程度的影响。那么T淋巴细胞在肺和肠之间是否存在联系呢?李氏^[21]对T淋巴细胞进行研究观察,发现早在胚胎时期肺与大肠的T淋巴细胞就存在关联,且随着年龄的增长,其关联越密切,从另一方面也说明了肺与大肠从胚胎时期就存在黏膜免疫。

如果说黏膜免疫中免疫球蛋白、细胞因子是“肺肠合病”相关联的物质基础,那么黏膜免疫中“选择性的归巢机制”则是“肺肠合病”的桥梁。通过黏膜淋巴细胞的归巢,肺与大肠即使距离上相差甚远,也可通过其黏膜构建共同的防御机制,甚至成为病理传变途径。有研究发现^[22],流感病毒小鼠的肺脏T淋巴细胞可特异地向肠道黏膜迁徙并分泌细胞因子造成肠道免疫损伤。亦有实验发现^[23],当肠道发生免疫变化时,在黏膜淋巴细胞的“归巢”作用下,免疫反应可向呼吸道黏膜迁移,从而引起呼吸道的黏膜免疫应答。此外,苏氏等^[24]通过实验发现,滴鼻免疫佐剂人参皂苷Rg1-重组大肠杆菌不耐热肠毒素rLTB不仅能提高小鼠免疫部位——呼吸道的免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)水平,而且能提高胃肠道的IgA水平,表明鼻黏膜免疫细胞能有效地归巢至肠道黏膜,进而产生广泛地黏膜免疫应答。

4 基于黏膜免疫及“肺与大肠相表里”论治“肺肠合病”的启示

黏膜是机体最早也是最直接接触外界病原微生物的主要部位,在人体内发挥动态且有弹性的免疫防御功能,其可产生大量的免疫细胞及细胞归巢机制,直接或间接影响机体各部位器官,是外界病原生物及药物影响肺肠合病发生发展的主要途径。通过对黏膜免疫的深入研究,将为防治“肺肠合病”提供新的途径和靶点。如通过黏膜途径给药,可避免胃肠道消化酶的破坏以及肝脏对药物的代谢,从而提

高药物的利用率;同时可以减少药物的用量,降低药物的不良反应。此外,可通过调节黏膜免疫中的“归巢机制”来治疗肺、肠疾病,现临床上已经开始通过应用中药调节归巢分子实现对呼吸系统、消化道疾病进行干预^[25]。

目前对黏膜免疫研究,多数还局限于肠道黏膜、呼吸道黏膜各自的免疫机制中。在未来的研究中,能否通过挖掘肺、肠黏膜之间存在的联系,进一步探索机体免疫细胞是如何将二者联系起来?此外,呼吸道和消化道的共生菌对黏膜免疫是否有影响,又是如何影响的?这些问题在今后仍有待深入阐释。针对肺、肠黏膜免疫特点及相关机制探索,可能是未来“肺肠合病”研究的关键热点所在。

参考文献:

- [1] 郑秀丽,杨宇,王宝家,等.从病理状态下肺功能与胃肠功能的变化探讨“肺与大肠相表里”[J].中华中医药杂志,2014,29(1):120-123.
Zheng XL, Yang Y, Wang BJ, et al. To discuss the exterior and interior relationship between lung and large intestine from the perspective of changes of the pulmonary and intestinal function under pathological state[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2014, 29(1): 120-123.
- [2] 张玉苹,王青青,邓秀兰,等.基于黏液分泌特性差异的“肺”与“大肠”津液相求的内涵探讨[J].中华中医药学刊,2016,34(3):557-559.
Zhang YP, Wang QQ, Deng XL, et al. Discussion on connotation of Jinyexiangqiu theory of lung and large intestine based on property difference of mucus secretion[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2016, 34(3): 557-559.
- [3] 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.
Meng QY, Xiang GX, Yan PZ, et al. Pathological study of lung and large intestine based on the ancient literature database of “lung and large intestine”[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2016, 27(12): 3061-3062.
- [4] 皇甫中.明医指掌[M].北京:中国中医药出版社,1997:79.
Huangfu Z. In Famous Physician's Palm[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1997: 79.
- [5] 汪绮石.理虚元鉴[M].上海:上海卫生出版社,1958:18.
Wang QS. Primary Mirror of Rectifying Deficiency[M]. Shanghai: Shanghai Health Press, 1958: 18.
- [6] 顾世澄.疡医大全[M].北京:中国中医药出版社,1994:143.
Gu SC. The Complete Compendium of Sores[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1994: 143.
- [7] 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.
Zhang LD, Feng XZ, Jiang M, et al. Study on intestinal flora feature of lung diseases patients based on lung and large intestine being interior-exteriorly related theory[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2018, 25(4): 19-23.
- [8] 王俏,王有鹏,施国善,等.从肺胃肠相关理论探讨咳嗽变异性哮喘的证治[J].中医杂志,2018,59(19):1689-1691.
Wang Q, Wang YP, Shi GS, et al. Discussion on pattern differentiation and treatment of cough variant asthma based on lung-gastrointestinal related theory[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 59(19): 1689-1691.
- [9] 倪金霞,高思华.基于红外热像技术的“肠病及肺”的可视化研究[J].北京中医药大学学报,2015,38(1):25-28.
Ni JX, Gao SH. Visualized study on “large intestine disease causing pulmonary disease” based on infrared thermal imaging technology[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 38(1): 25-28.
- [10] 徐天成,吴晓亮,裴丽霞,等.肺与大肠相表里的微生物学解释[J].中国微生态学杂志,2018,30(1):100-103.
Xu TC, Wu XL, Pei LX, et al. Microecological interpretation of the lung-gut axis[J]. Chinese Journal of Microecology, 2018, 30(1): 100-103.
- [11] 张志聪.黄帝内经素问集注[M].北京:中国医药科技出版社,2014:132.
Zhang ZC. Collected Commentaries on the Huangdi's Internal Classic: Plain Conversation[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2014: 132.
- [12] 田甜,马师雷,高思华.从“全息界面”角度诠释“肺与大肠相表里”[J].中华中医药杂志,2012,27(8):2006-2008.
Tian T, Ma SL, Gao SH. Annotating of “the lung and the large intestine being interior-exteriorly related” based on “hologram interface”[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 27(8): 2006-2008.
- [13] Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut[J]. Mucosal Immunology, 2011, 4(6): 603-611.
- [14] 陆远,赵霞.基于“肺与大肠相表里”理论探讨中医药防治哮喘的潜在分子生物学机制[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4539-4543.
Lu Y, Zhao X. Discussion on the potential molecular mechanism of TCM in preventing and treating asthma on the theory of “exterior-interior relationship between the lung and the intestine”[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2016, 31(11): 4539-4543.

- [16] 周黔香, 张璐, 徐劲松, 等. 益气复元汤对 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎大鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 153–157.
Zhou QX, Zhang L, Xu JS, et al. Effect of Yiqifuyuan decoction on Th1/Th2 polarization in rats with ulcerative colitis[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2018, 34(3): 153–157.
- [17] 孙盟朝, 田晶晶, 崔莉红. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的疗效分析及对 T 淋巴细胞的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(5): 545–549.
Sun MZ, Tian JJ, Cui LH. Clinical efficacy and effect on T-lymphocyte subgroup of Wumei Pill in treating active ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 24(5): 545–549.
- [18] Kaistha A, Levine J. Inflammatory bowel disease: The classic gastrointestinal autoimmune disease[J]. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 2014, 44(11): 328–334.
- [19] Shurin MR, Yanamala N, Kisin ER, et al. Graphene oxide attenuates Th2-type immune responses, but augments airway remodeling and hyperresponsiveness in a murine model of asthma[J]. Acs Nano, 2014, 8(6): 5585–5599.
- [20] 苏琳, 李娜. 慢性阻塞性肺疾病患者气道重塑及 T 淋巴细胞亚群与肺功能的相关分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(1): 11–12.
Su L, Li N. Correlation between airway remodeling, T lymphocytes subsets and lung function of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2013, 23(1): 11–12.
- [21] 李立华. “肺与大肠相表里”关系的生物学机制研究——大鼠肺、肠组织相关性的生理机制研究[D]. 北京中医药大学, 2012: 60–65.
- Li LH. Study on biological mechanism of the exterior-interior relationship between the lung and the large intestine——based on study on the physiological mechanism of correlation between lung and intestinal tissues in rats[D]. Beijing University of Chinese Medicine, 2012: 60–65.
- [22] 王剑, 田志刚. 呼吸道黏膜免疫及其相关疾病研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 289–294.
Wang J, Tian ZG. Study progresses in respiratory mucosal immunity and related diseases[J]. Chinese Journal of Immunology, 2015, 31(3): 289–294.
- [23] 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 JH, Wang XL, Huo JE, et al. Effects of Dachengqi Decoction on the immunologic mechanism of TH17/Treg in bronchial asthma and lung-intestinal disease[J]. Journal of Jishou University (Natural Sciences Edition), 2019, 40(4): 88–92.
- [24] 苏菲, 薛银, 李军星, 等. 人参皂苷 Rg1 联合重组大肠杆菌不耐热肠毒素 rLTB 作为滴鼻免疫佐剂在小鼠体内的作用研究[J]. 中国预防兽医学报, 2019, 41(7): 734–739.
Su F, Xue Y, Li JX, et al. Effect of ginsenoside Rg1 in combination with recombinant Escherichia coli heat-labile enterotoxin rLTB as intranasal adjuvant in mice[J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2019, 41(7): 734–739.
- [25] 张琦, 于庆生, 周富海. 肠淋巴细胞归巢及中医药干预相关性研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(3): 301–304.
Zhang Q, Yu QS, Zhou FH. Study on the correlation between intestinal lymphocyte homing and traditional Chinese medicine intervention[J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 27(3): 301–304.

(收稿日期: 2019-10-20)