

基于“肺与大肠相表里”理论的清热药抗 RSV 作用机制探讨^{*}

景田园¹, 王平^{2,3**}, 杜海涛^{1,2}, 孙铁锋², 李娜¹,
胡亚楠¹, 周倩², 张会敏², 王晓雪¹

(1. 山东中医药大学药学院 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院 济南 250014;

3. 天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室 天津 300072)

摘要:呼吸道合胞病毒(RSV)是引起婴幼儿下呼吸道感染最常见的病原体之一,到目前尚无有效疫苗和特效药进行防治。清热药抗 RSV 作用显著,在临床已广泛应用,但其具体机制尚不明确。本文从中医理论角度,探讨“肺与大肠相表里”理论与 RSV 感染之间的关系,分析肠道菌群及黏膜免疫可能参与疾病的发生及防治,综述了清热药可能通过调节肠道菌群及黏膜免疫起到抗 RSV 作用,揭示肠道菌群及黏膜免疫可能成为抗 RSV 的新方向,为防控病毒感染性疾病以及开发高效抗病毒中药提供参考与依据,具有十分重要的理论及临床价值。

关键词:肺与大肠相表里 呼吸道合胞病毒 清热药 肠道菌群 黏膜免疫

doi: 10.11842/wst.20210914013 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是副黏病毒科、肺炎病毒属单股负链 RNA 病毒^[1],传播性强,且病毒多变异,再感染率高^[2],易发于婴幼儿及老人。RSV 疫苗的研制工作自上世纪 60 年代至今,并无有效疫苗认证上市,只能对症治疗。迄今,美国 FDA 批准用于 RSV 治疗的药物仅 2 种——吸入型利巴韦林及人单克隆 RSV F 蛋白抗体帕利珠单抗^[3],然而,吸入型利巴韦林的有效性尚不能被证实,帕利珠单抗虽有效但价格昂贵难以普及,所以研究抗 RSV 的有效药物至关重要。目前,新化学实体新药的前期开发难度大、周期长、投入高,且存在失败率高、毒副作用大、易产生抗药性的缺点;而以中医基础理论为指导的中药作为新药开发的重要资源,具有多途径、多靶点的特点,在抗病毒方面表现出独特优势^[4]。中医经典藏

腑理论认为“肺与大肠相表里”,肺、肠之间存在生理、病理上的联系,现代“肺-肠”轴的研究也提示肺与肠道之间存在微生物、代谢产物和游离的免疫细胞动态介导上的密切联系^[5-6]。

临床调查发现,RSV 患者的病位不仅局限于肺部,除了出现明显的呼吸道症状外,70.89% 的患儿还出现纳差、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状^[7],这表明 RSV 感染与肠道病变之间存在一定的联系。通过肺-肠轴的研究对 RSV 的致病机制及防治具有一定的指导意义。而清热药是中医临床常用的一大类药物,研究表明清热药及其复方具有较好的抗病毒活性,尤其抗 RSV 作用显著,在体内外治疗中均表现出独特优势,同时清热药在肺病及肠或从肺治肠的医案中应用最多,与 RSV 感染引起的“肺病及肠”症状相适

收稿日期:2021-09-14

修回日期:2021-11-27

^{*} 国家科学技术部国家重点研发计划政府间国际科技创新合作项目(2019YFE0117800):可吸入纳米污染物对眼睛及呼吸系统的毒性研究,负责人:李玮;山东省重大科技创新工程项目(2018CXGC1310):基于抗病毒药效-细胞代谢谱关联的清热类中药抗 RSV 药物筛选及机制研究,负责人:王平;山东省高校中药质量控制与全产业链建设协同创新中心项目(CYLXTCX2021-01):黄芩复方中兽药喷雾剂的创新研制,负责人:王平。

^{**} 通讯作者:王平,本刊编委,研究员/副院长,主要研究方向:中药药理学研究。

应,开发应用前景广阔,但其具体机制尚不明确。

本文基于中医“肺与大肠相表里”理论阐述了RSV感染在肺、肠之间的影响,对清热药抗RSV作用机制进行综述,旨在为防控RSV感染提供参考,为针对肺和肠两个靶标开发理想药物提供科学依据。

1 “肺与大肠相表里”中医理论及现代医学生物学证据

1.1 传统医学对“肺与大肠相表里”的认识

“肺与大肠相表里”理论萌芽于秦汉时期,并在晋隋唐时期得到发展及应用,沿用至今^[8]。传统中医认为脏属阴、腑属阳,脏腑之间表里、阴阳相互配合。而构成这种“肺与大肠相表里”关系的基础是手太阴肺经与手阳明大肠经的络属,《灵枢·经脉》中记载“肺手太阴之经,起于中焦,下络大肠……大肠手阳明之脉……,络肺,下膈,属大肠”。

肺与大肠的表里关系除经络络属外,在生理、病理上也相互联系、相互传变。在生理上,一方面,大肠正常的传导功能依赖于肺气的肃降,肺气调畅,布散津液,才有利于大肠糟粕的排出;而肺部气机调畅赖于大肠的传导。两者协调配合,从而使肺与大肠机能正常。如《医经精义》中记载:“大肠所以能传导者,以其为肺之腑。肺气下达,故能传导”,《素灵微蕴》卷四亦有:“肺与大肠表里同气,肺气化精,滋灌大肠,则肠滑便易”的论述。另一方面,值得注意的是“肺与大肠相表里”中的“大肠”并不等同于现代解剖学中的大肠,而应该是指整个消化系统^[9],《灵枢》中岐伯答黄帝曰“人受气于谷,谷入于胃,以传于肺,五藏六府皆以受气”,胃肠道吸收水谷精微,经脾运化,上归于肺,供应肺气的宣发肃降;肺气运转正常又反过来促进胃肠道水谷精微的吸收和布散。

在病理上,《素问·咳论》曰“肺咳不已,则大肠受之,大肠咳状,咳而遗矢。”《冯氏锦囊秘录·卷十二》亦曰:“大肠为肺之腑,大肠既有湿热留滞,则肺家亦必有邪滞不清。”肺脏受病,气机不能下降于大肠,或大肠受病,阻碍肺气的下降,均会导致两者气血瘀滞、经络不通而致病。肺热壅盛,失于肃降,可致大肠传导失职而大便秘结。反之,大肠实热秘结,则致肺气不力而咳喘满闷。

1.2 现代医学对“肺与大肠相表里”的认识

现代医学通过组织细胞学、解剖学、免疫学、微生

态学等方法对“肺与大肠相表里”理论进行了验证。组织胚胎学研究发现,呼吸道和消化道上皮组织具有同源性,均来源于原肠胚的内胚层^[10]。在功能上也具有相似性,呼吸道上皮细胞与胃肠道上皮细胞均具有分泌、吸收及神经内分泌细胞的功能。同时,在肺泡表面起到降低肺泡表面张力的肺表面活性相关蛋白A(SP-A),证实在小鼠的肠道中也有表达^[9]。从解剖学上,中医所定义的脏腑是指执行同一类功能的器官或组织,与现代解剖学相结合,“肺”可定位于呼吸系统,“大肠”可定位于消化系统。

从免疫学及疾病学等方面也均显示肠与肺之间存在十分密切的联系。从免疫学角度看,绝大部分免疫细胞需在肠道中发育成熟,而肠道免疫与呼吸道免疫同属黏膜免疫反应的范畴^[11]。通过淋巴细胞的归巢作用将呼吸道黏膜与肠道黏膜紧密联系起来,通过淋巴细胞在黏膜免疫系统的循环发挥针对相同抗原的免疫反应,不仅可影响肠道免疫,还在影响包括呼吸道免疫在内的肠道外免疫。研究表明,ILC2s、ILC3s和Th17等免疫细胞能够通过循环从肠道直接迁移到呼吸道,参与肺部炎症^[12]。从疾病学角度来看,消化系统疾病或症状往往与呼吸系统疾病或症状相伴随,如临床常见的结肠炎不仅可独立引起呼吸道症状,还可加重已有的呼吸系统疾病^[13]。肺部疾病亦可累及消化道出现病变,如肺部感染、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等患者常出现纳差、恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。流感病毒感染后,小鼠除肺部出现炎症病变外,大肠黏膜也出现大量炎性细胞的浸润。因此,从免疫学及疾病学等方面均显示肠与肺之间存在十分密切的联系。

在微生物生态学方面,现代研究发现肺部疾病如哮喘、病毒性肺炎、慢性阻塞性肺病等均与肠道菌群紊乱关系密切^[14]。郑秀丽等^[15-16]通过建立肺病、肠道病模型,发现肺部或肠道出现感染时两处的菌群变化具有一定的同步性和特异性,且肺病对肠道菌群的影响较肠道菌群对肺部大。叶建红等^[17]通过构建便秘模型大鼠模型发现肠道和肺部均表现为需氧菌增多、厌氧菌减少、真菌显著增多等菌群的同步性变化。刘国星等^[18]发现甲型流感病毒感染会导致小鼠肠道菌群失调。肠道微生物的代谢产物也会对肺部的免疫产生影响,如源于膳食纤维代谢的短链脂肪酸(SCFA)及脱氨基络氨酸(DAT),未被代谢的SCFA进入外周循环

及远端身体部位影响免疫细胞的发育,而DAT能够增强I型干扰素反应来抵抗病毒。正常微生物菌群在人体内参与机体的免疫作用,发挥着生物屏障、免疫调节的功能^[19],但微生态失衡后,菌群就由生理性组合转变为病理性组合,成为致病因素。肺肠之间菌群相互影响,肺部疾病波及肠道,使肠道菌群失调,而肠道菌群的失调会反过来作用于肺部,使肺部疾病加重,反之亦然,这也就为解释“肺病及肠”与“肠病及肺”的理论提供了依据。

2 “肺与大肠相表里”与RSV感染的机制探讨

唐容川在《血证论》中指出“肺遗热于大肠则便结;肺津不润则便结;肺气不降则便结”,中医认为“肺病及肠”的病机多体现在气机和水液代谢的失调。RSV入侵机体属“温邪”,邪犯手太阴肺经,肺失宣肃,后又发展为热证,邪热煎灼津液,肺气不能下达、肺热津伤均导致了肠道病变,导致了“肺病及肠”。而现代医学认为,RSV通过呼吸道进入肺部,激活肺部免疫系统,产生炎症反应,炎症因子通过“肺-肠”轴进行传递,引起肠道病变。既往研究表明,在机体的炎症反应中,肠道是最早发生炎症反应的器官,肺是功能最早发生异变的器官,两者相互影响、转化,从而出现肺与肠道炎症的恶性循环^[20]。

临床调查发现,RSV患者的病位不仅局限于肺部,70.89%的患儿还出现纳差、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状^[7],通过对RSV感染小鼠模型解剖发现^[21],肺泡壁充血伴轻度肺气肿,有炎性细胞浸润;肠道出现炎性细胞浸润、TNF- α 等促炎因子表达升高、膜下层结缔组织血管扩张充血、上皮细胞坏死脱落等不同程度的损伤。

现代对“肺与大肠相表里”理论的作用机制研究主要集中在肠道菌群、黏膜免疫两个潜在通路上,所以可以从以上两个通路对RSV“肺病及肠”的机制进行阐释。

2.1 肠道菌群紊乱

肠道菌群是“肺与大肠相表里”的微观指征,肠道菌群的平衡与否是免疫系统发育与稳态的关键因素,尤其是与肺部紧密相关^[22]。肺部病毒感染导致肠道菌群失衡,反过来肠道菌群失衡也会影响呼吸道,使呼吸道免疫防御降低,病毒更容易入侵机体。流行病学表明,小鼠H1N1感染可间接诱导肠道免疫损伤,改变

肠道微生物区系。由此导致的肠道生物失调通过肠杆菌科细菌的生长以及乳杆菌和乳球菌的减少来促进炎症^[23]。Ichinohe等^[24]的研究表明,在机体感染H1N1时,正常的肠道菌群可通过激活炎症因子、调节CD4⁺和CD8⁺细胞的产生,在肺部免疫中发挥关键作用;而失调的肠道菌群会造成肺部免疫应答障碍,降低肺组织中病毒的清除率,使小鼠死亡率增加。

肺部病毒感染会导致小鼠肠道微生物和微生态的改变。在RSV感染引起的疾病中肠道菌群失调是诱发肠道损伤的关键原因。董盈妹^[25]研究发现,RSV感染后小鼠结肠内容物中优势菌群组成显著改变,拟杆菌丰度明显增加而厚壁菌所占比例下降,粪便中乙酸、丁酸、丙酸以及血清中总SCFAs含量均显著降低。胆汁酸代谢也与肠道菌群有着密切的关系,生理状态下,肠道内胆汁酸激活FXR后,可以维持肠道菌群稳态,防止细菌移位,抑制有害细菌的生长^[26]。崔振泽等^[27]通过对RSV感染小鼠模型胆汁酸代谢进行分析,证实RSV感染后机体胆汁酸代谢出现紊乱,在一定程度上也说明了RSV感染导致肠道菌群失调。

虽已有研究证实RSV感染会导致肠道菌群失衡,但其具体机制仍尚在研究中。张晓燕^[28]通过对RSV乳鼠模型的研究证实,RSV感染后导致肠道菌群组成发生改变的机制可能为IL-22的过度表达。支气管上皮细胞感染RSV后,在肺部产生炎症反应及Th17/Treg发育失衡,刺激T细胞向Th17方向分化并释放大量炎性细胞因子IL-22^[29-30],IL-22释放入血液循环进入肠道,与肠道表面的IL-22受体结合通过STAT3途径激活Reg III γ 的表达^[31],Reg III γ 可以调节肠道中整体的微生物菌群^[32],IL-22过度表达也有可能对Th17的分化、发育起到抑制作用,导致肠道内Th17/Treg紊乱,最终导致肠道菌群失衡。另外,也有研究者认为是呼吸道病毒感染抑制了小鼠进食,导致了肠道菌群的失衡及代谢发生变化^[33]。

2.2 黏膜免疫反应

黏膜免疫系统是机体整个免疫网络的重要组成部分、机体抵抗感染的第一道防线,呼吸道黏膜和肠道黏膜是黏膜免疫的主要执行场所,其中与外界接触最多的是呼吸道黏膜,面积最大的是消化道黏膜。研究证明当某一部位黏膜发生感染产生免疫应答后,会通过黏膜免疫传递到其他部位^[34]。因此,“肺与大肠相表里”理论与黏膜免疫密切相关。分泌型免疫球蛋白

A (secretory immunoglobulin A, sIgA) 是黏膜免疫中主要蛋白^[35], 在黏膜免疫中其分泌量远远超过其他免疫球蛋白, 是黏膜免疫功能最主要的实践者, 是沟通肺与大肠之间的桥梁。在机体发生免疫应答时, 肺、肠黏膜可同时分泌大量 sIgA, 并跟随淋巴细胞的迁移, 遍及各处黏膜并参与机体免疫。

IgA 是感染 RSV 后最早产生的抗体, 有报道称在 RSV 感染患儿中 IgA 阳性率为 80.95%^[36]。从生理学上, RSV 感染引起机体免疫应答, 激活肺部黏膜免疫系统的 M 细胞, 使 M 细胞吸收抗原, 呈递给特异性 T 细胞、B 细胞, 从而触发黏膜系统的免疫应答, B 细胞被激活分化为 IgA 阳性浆细胞, 使 sIgA 分泌量增加, 阻止 RSV 进入内皮层, 同时 sIgA 可以通过血液循环进入远端的效应部位进行归巢。有研究表明 RSV 感染大鼠模型组肺泡灌洗液及小肠灌洗液中 sIgA 的含量均显著高于正常组^[20], 这可能是由于在 RSV 的刺激下, 黏膜产生免疫应答, sIgA 合成和分泌增加导致。

除 sIgA, T 淋巴细胞在肺与大肠的黏膜免疫中也起重要的影响。通过黏膜免疫的“归巢”机制, 免疫反应可以从呼吸道向肠道迁移。王剑等^[37]研究表明, 在流感病毒感染小鼠模型中出现的肠道损伤, 是肺部 T 淋巴细胞向肠道黏膜的特异性迁移造成的。孔靖玮等^[38]研究证实, 在哮喘模型中引起的结肠黏膜固有层炎症细胞浸润及 CD4+T 细胞比值增加, 可能是肺组织中 CD4+T 细胞向肠道的特异性迁移的结果。目前尚无针对 RSV 感染中 T 细胞特异性迁移的研究。但是, RSV 是导致支气管哮喘的主要感染病菌, 据 2010 年阿根廷报道, 在 209 例 3 月龄至 16 岁的哮喘急性发作患儿中, RSV 的检出率为 40.0%^[39]。并且 CD4+ 细胞的浓度与 RSV 疾病严重程度呈正相关。所以可以猜测, RSV 感染导致的肠道炎性细胞浸润现象也可能与 T 细胞的特异性迁移有关。

3 基于“肺与大肠相表里”理论清热药抗 RSV 作用机制探讨

清热药治疗肺系疾病历史悠久, 近年来诸多学者对清热药抗 RSV 感染进行了研究, 证实黄芩、黄连、穿心莲、金银花、板蓝根等单味清热药, 以及部分以清热药作为君药的复方均有显著的抗 RSV 的作用。另外, “肺病及肠”的病机多体现在气机和水液代谢的失调, 肺热下迫大肠, 引起水液代谢失调。莫芳芳^[40]通过统

计古代大量医案发现, 清热药在肺病及肠或从肺治肠的医案中应用最多, 多入肺、胃、大肠经, 有清热、泻火、解毒、利湿、滋阴的功效, 与 RSV 感染引起的“肺病及肠”症状相适应。

3.1 清热药对肠道菌群的调节作用

清热药通过调节机体病理状态下肠道菌群的稳态, 促进有益菌生长、抑制有害菌的过度繁殖, 对机体免疫起到正向调节的作用^[41]。黄连提取物对肠杆菌、肠球菌等有害菌有显著的抑制作用, 对乳酸菌、双歧杆菌等益生菌有促进生长的作用^[42]。金银花水提取液及醇提液能促进有益菌、抑制潜在致病菌的生长来改善肠道微生物, 还可显著降低肠碱性磷酸酶活性, 并通过调节分泌型免疫球蛋白 SIgA 的含量和细胞因子 IFN- γ /IL-4 来增强肠道免疫屏障, 促进宿主健康, 并且金银花提取液中的主要成分绿原酸、木犀草苷在改善肠道微生物和调节肠道免疫时发挥着不同的作用^[43-44]。穿心莲中的主要成分槲皮素可选择性的影响肠道菌株的生长繁殖, 稳定肠道内环境, 有很好的益生元及抑菌作用^[45]。针对 RSV 感染导致的肠道菌群失调, 崔振泽等^[27]研究发现定喘汤能改善 RSV 感染后多种胆汁酸异常, 进而保护肝肠循环, 维持肠道代谢稳定; 另外定喘汤对 RSV 感染导致的氨基酸、脂类代谢紊乱也有改善作用, 对肠道菌群和免疫系统异常有显著的修正作用^[46]。

3.2 清热药对黏膜免疫反应的调节作用

单味清热药及其复方通过调节免疫球蛋白的表达、维持黏膜完整、改善机体免疫, 对于各类肺、肠疾病中的黏膜免疫功能均有显著的正向调节作用。

在肺部黏膜免疫方面, 由汪受传教授根据小儿病毒性肺炎的病机特点所拟定的金欣口服液, 对 RSV 肺炎大鼠肺部、小肠灌洗液中 sIgA 的分泌有促进作用, 且效果优于阳性药利巴韦林^[20], 尤其在呼吸道黏膜中的表达得到明显改善; 并且在高剂量时, 灌肠组较灌胃组效果更好, 这可能与人体中至少 80% 的浆细胞位于肠道黏膜, 金欣口服液通过刺激浆细胞产生大量 sIgA 有关。中药退热方能提高甲型流感患儿 sIgA 与白蛋白比值, 增强呼吸道黏膜免疫功能^[47]。雷娜等^[48]研究发现以连翘为君药的银翘散能通过提高 sIgA 的表达, 提高抗菌活性, 增强呼吸道黏膜免疫能力, 延长链球菌肺炎小鼠的生存时间。刘铁钢等^[49]研究发现由金银花、连翘、黄芩、鱼腥草等清热药组成的银莱汤在

食积呼吸道感染模型中能通过促进 sIgA 的表达、调节 TNF- α 等炎性因子的分泌,改善肠道黏膜免疫功能,提高机体免疫。在单味清热药中,黄芩的主要活性成分黄芩苷在轮状病毒感染小鼠模型中,能通过调节 sIgA 的分泌及淋巴细胞的比例降低肺、肠损伤^[50],鱼腥草中的鱼腥草多糖可以实现“肺肠同治”的作用,能够抑制肺组织中 TNF- α 、NF- κ B 的分泌,增加肠道黏膜中 sIgA 及肠上皮紧密连接蛋白闭锁小带蛋白(ZO-1)表达,同时改善流感病毒对小鼠肺、肠造成的病理损伤^[51]。

在肠道黏膜免疫调节方面,黄连的主要有效成分盐酸小檗碱能够通过抑制肠道干细胞和紧密连接蛋白的破坏,维护肠粘膜机械屏结构的完整、降低肠道炎症反应^[52];黄连素能通过降低硫酸葡聚糖钠盐刺激促炎因子的表达,减弱肠道屏障功能损伤与上皮细胞凋亡^[53]。金银花、连翘的水提物可提高肠道中紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin mRNA 的表达,起到保护肠道黏膜屏障的作用^[54]。

综上,清热药可通过调节肠道菌群、维持黏膜免疫,降低炎症反应,整体调控机体免疫,从肺、肠两部位起到抗 RSV 的作用,见图 1。现有对“肺-肠”轴的研究多将肺、肠分隔开来,系统性的研究较少,不能充分说明清热药基于“肺与大肠相表里”抗 RSV 的机制。

4 清热药抗 RSV 研究现状及对应“肺与大肠相表里”机理探讨

近年来大量文献从体内、体外实验探究清热药抗 RSV 的作用机理,揭示了清热药具有阻断病毒入侵的某一阶段、调节免疫平衡的作用,尤其是体外抗病毒实验,仅仅是在病变细胞中添加药物之后,发现药物治疗组和正常对照组细胞存活率基本相当,然而这不能真正阐明清热药抗病毒的原因。本文从中医传统理论角度分析了肠道菌群及黏膜免疫可能参与 RSV 感染及治疗过程,不仅可以从肺出发,亦可从肠道出发,通过“肺-肠”轴,调节肠道菌群及黏膜免疫起到抗 RSV 的作用,为抗 RSV 感染及机制研究提供新思路。

肠道菌群及其代谢产物是“肺与大肠相表里”理论的关键。肠道菌群与宿主之间的串扰是复杂的,目前对这些相互作用的认知还处于初级阶段,肠道菌群在“肺-肠”轴之间的研究还存在局限,尚不清楚肠道菌群的变化是疾病的“因”还是“果”。所以,需要进行纵向的、深入的研究,将菌群的变化与已建立的肺部疾病的严重程度联系起来。清热药可以调节肠道菌群,进而影响免疫系统,其具体机制也尚未明确。将来的研究可以通过解开 RSV 感染与肠道菌群的具体联系,确定易感人群的菌群结构,从而提前干预预防。也可发挥部分中药“药食同源”的特性,通过日常饮食

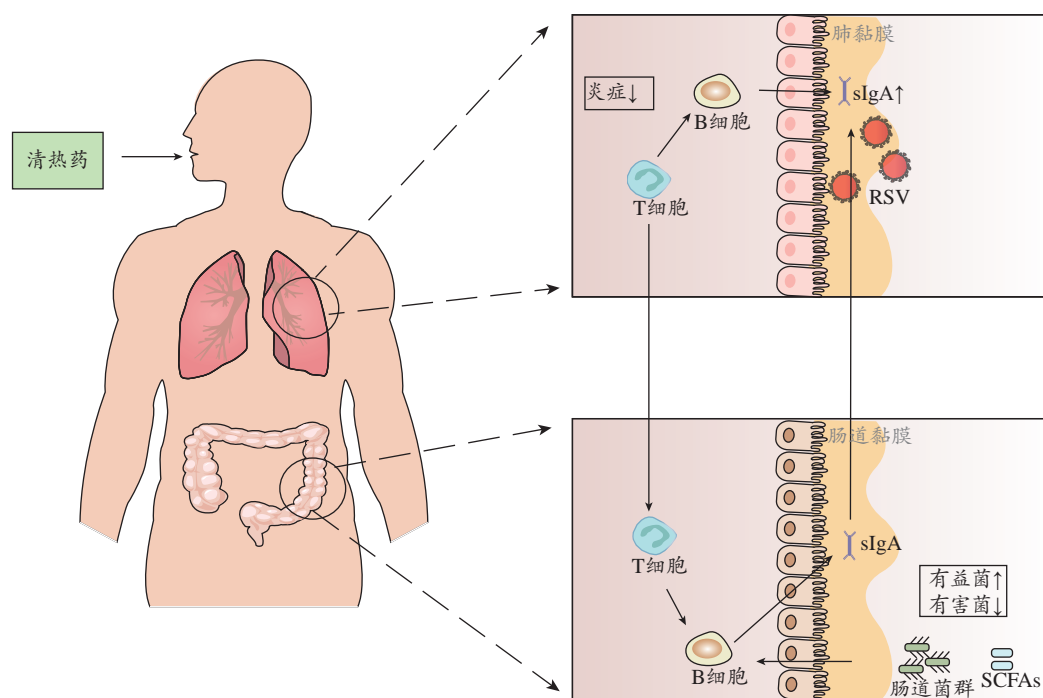


图1 基于“肺与大肠相表里”清热药抗 RSV 机制图

调节肠道菌群构成,使患病率大大降低。随着现代16S rRNA测序技术、宏基因组、宏蛋白组、质谱流式、代谢组等技术的发展,可以结合多位数据进行菌群及其代谢产物的分析,研究清热药对菌群的作用机制,继而与肺部疾病联系起来,对“肺与大肠相表里”的内在机制进行阐述。

5 小结

“肺与大肠相表里”是中医藏象学经典理论之一,肺与大肠以手太阴肺经、手阳明大肠经的络属关系构成表里关系,以气机宣降、津液输布起到生理、病理上的联系。值得注意的是,中医学中的“肺”包括了现代医学中的呼吸系统及其功能,中医学中的“大肠”包括了现代医学中的结肠、直肠以及部分小肠及其功能。随着基因组学、蛋白组学、代谢组学等生物技术在中医藏象学说研究中的应用,提出了“肺-肠”轴的概念,从微观上对“肺与大肠相表里”进行了阐释,认为通过体内的黏膜免疫系统,肠道微生物可能对肺部免疫功能稳态产生影响,即黏膜免疫与肠道菌群是肺与肠道之间的双向枢纽。传统中医认为肺气宣降失调影响大肠津液输布是“肺病及肠”的病机,而气与免疫相关,能促进免疫组织和免疫细胞的形成,调解免疫平衡,确保免疫功能稳定,与现代研究不谋而合。

近年来蛋白组学、代谢组学等生物技术广泛应用于中医藏象学说的实验研究中。周身蛋白质通过体液、血液在基因组中相互调控,在不同的状态下蛋白的表达也会发生变化,运用蛋白组学找到差异蛋白,

寻找作用靶点。代谢组学原理与中医整体观思维有许多相似之处,代谢组学技术在中医理论中的应用为中医药现代化提供了新的研究思路和研究方法。代谢组学可以通过对肺、肠代谢产物和代谢网路的变化,推测“肺病及肠”的内在作用机制。

本文基于“肺与大肠相表里”理论解释了RSV感染在肺、肠之间的影响,揭示了肠道菌群、黏膜免疫可能是导致“肺病及肠”的关键原因。在正常情况下,“肺-肠”轴可通过免疫介质保持动态平衡,但当RSV感染后,免疫平衡被破坏,肺部炎症反应影响肠道内环境造成肠道菌群失调,出现“肺病及肠”,肠道病变反过来又诱导肺部疾病加重。结合现有研究推测清热药抗RSV的机制可能是降低RSV感染引起的炎症反应,调节免疫,抑制肠道有害菌的过度增殖、促进有益菌的增殖,纠正“肺-肠”轴的紊乱。但对基于“肺与大肠相表里”清热药抗RSV的研究还存在诸多问题,现有研究多将肺、肠割裂开来,基于“肺-肠”轴的系统研究近乎空白,而且对其机制的研究相对浅显,大多作用机制未能最终归结到通路上。

综上所述,目前基于“肺与大肠相表里”理论对清热药抗RSV的研究还存在着很大的不足,故应结合现代研究手段对其进行进一步的研究。后续对“肺与大肠相表里”的研究可综合运用代谢组学、蛋白组学、肠道菌群16S rRNA测序技术,从肠道组织、肺组织、血浆、肠道菌群结构、肠道菌群代谢产物等方面深入阐明清热药基于“肺与大肠相表里”抗RSV的机制,发现抗RSV的新靶点,为抗RSV提供新的思路和研究途径。

参考文献

- 1 Fleming D M, Elliot A J. Respiratory syncytial virus: A sleeping giant? *Eur Respir J*, 2007, 30(6): 1029-1031.
- 2 Cui G L, Zhu R N, Qian Y, *et al.* Genetic variation in attachment glycoprotein genes of human respiratory syncytial virus subgroups a and B in children in recent five consecutive years. *PLoS One*, 2013, 8 (9): e75020.
- 3 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 2014, 134(2): 415-420.
- 4 李华, 吴锦雯, 周雅萍. 中医药对呼吸道病毒作用的最新研究进展. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(17): 2725-2727.
- 5 Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, *et al.* Desired turbulence? gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol*, 2017, 2017: 5035371.
- 6 Budden K F, Gellatly S L, Wood D L A, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut - lung axis. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
- 7 郑彬茹. 小儿RSV感染临床特点及其证型规律间相关因素的初步探讨. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2016.
- 8 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. *环球中医药*, 2015, 8(2): 165-168.
- 9 季幸妹, 周福生, 侯丽颖. 应用蛋白质组学探讨中医“肺与大肠相表里”理论. *中医杂志*, 2008, 49(12): 1065-1067.
- 10 刘声, 刘晓燕, 李立华, 等. “肺与大肠相表里”的组织细胞学基础研究

- 究. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1167-1170.
- 11 Tulic M K, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: Evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(4): 519-528.
 - 12 Boetius A, Haeckel M. Mind the seafloor. *Science*, 2018, 359(6371): 34-36.
 - 13 张雯, 王新月, 孙慧怡, 等. 溃疡性结肠炎肺功能损伤与内镜指数的关系. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(10): 2093-2096.
 - 14 谢园园, 朱立猛, 李文军, 等. 肠道微生物对肺部疾病的影响. 生物学杂志, 2018, 35(5): 83-86.
 - 15 郑秀丽, 杨宇, 唐洪屈, 等. 从肺与大肠的特异相关性探讨“肺与大肠相表里”. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1492-1495.
 - 16 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”. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2294-2296.
 - 17 叶建红, 杨宇, 郑旭锐, 等. 肠病及肺的微生态学研究. 云南中医中药杂志, 2011, 32(3): 54-55.
 - 18 刘国星, 黄元铭, 程森, 等. 甲型H1N1流感病毒感染对小鼠肺损伤及肠道菌群的影响. 疾病监测, 2021, 36(7): 689-695.
 - 19 Hooper L V, Littman D R, MacPherson A J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.
 - 20 Marsland B J, Trompette A, Gollwitzer E S. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 2): S150-S156.
 - 21 陈超. 金欣口服液调节RSV感染模型TNF- α mRNA、SIgA表达及干预融合病变的实验研究. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2011, 26-28..
 - 22 Lozupone C A, Stombaugh J I, Gordon J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-230.
 - 23 Wang J, Li F Q, Wei H M, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med*, 2014, 211(12): 2397-2410.
 - 24 Ichinohe T, Pang I K, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(13): 5354-5359.
 - 25 董盈妹. 基于“肠道菌群-乙酸-调节性T细胞”轴探讨固本防哮饮防治哮喘的机制. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2020, 32-39.
 - 26 Trauner M, Fickert P, Tilg H. Bile acids as modulators of gut microbiota linking dietary habits and inflammatory bowel disease: A potentially dangerous liaison. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 844-846.
 - 27 崔振泽, 徐超, 迟磊. 基于“肺肠理论”和胆汁酸代谢网络探讨定喘汤对呼吸道合胞病毒感染大鼠肠道菌群调节的研究. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(6): 461-465.
 - 28 张晓燕. 呼吸道合胞病毒感染Balb/c鼠引起肺部Th17/Treg细胞比例失衡介导肠道免疫损伤和肠道菌群紊乱的研究. 合肥: 安徽医科大学硕士学位论文, 2020.
 - 29 Mukherjee S, Lindell D M, Berlin A A, et al. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am J Pathol*, 2011, 179(1): 248-258.
 - 30 Zhou L, Chong M M, Littman D R. Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation. *Immunity*, 2009, 30(5): 646-655.
 - 31 Brand S, Beigel F, Olszak T, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(4): G827-G838.
 - 32 Zhang L, Cheng Z S, Liu W M, et al. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD*, 2013, 10(4): 459-465.
 - 33 Sencio V, Barthelemy A, Tavares L P, et al. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. *Cell Rep*, 2020, 30(9): 2934-2947.e6.
 - 34 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. 世界中医药, 2015, 10(1): 80-82.
 - 35 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. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4539-4543.
 - 36 侯家兴, 吴意, 朱平安, 等. 不同疾病人群血清中呼吸道合胞病毒特异性抗体IgM、IgG和IgA的分析. 热带医学杂志, 2020, 20(6): 763-766.
 - 37 王剑, 田志刚. 呼吸道黏膜免疫及其相关疾病研究进展. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 289-294.
 - 38 孔靖玮, 李亚兰, 吴珺, 等. CD4⁺T细胞迁移在哮喘小鼠“肺合大肠”的初探. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 400-404.
 - 39 Maffey A F, Barrero P R, Venialgo C, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(6): 619-625.
 - 40 莫芳芳. 基于古代医案分析的“肺与大肠相表里”理论的应用研究. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2012, 99-128.
 - 41 汤齐, 高霞, 耿婷, 等. 肠道菌群与中药相互作用的研究进展. 中草药, 2017, 48(17): 3629-3635.
 - 42 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 黄连提取物与肠道菌群的相互作用研究. 中草药, 2018, 49(9): 2103-2107.
 - 43 杨晓满, 张枫源, 向福, 等. 金银花提取液通过改善肠道微生物和增强肠黏膜免疫促进宿主健康. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1257-1263.
 - 44 刘畅, 刘雄伟, 李嘉欣, 等. 基于16S rRNA基因测序研究金银花和山银花对急性肺损伤大鼠肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志, 2021, 33(2): 130-137.
 - 45 石塔拉, 赵慧娟, 宓伟, 等. 槲皮素体外对肠道单菌株生长增殖影响. 营养学报, 2020, 42(6): 607-612.
 - 46 欧阳阳, 迟磊, 徐超, 等. 基于液相色谱-质谱代谢组学方法研究中药定喘汤对呼吸道合胞病毒感染的疗效. 色谱, 2021, 39(3): 281-290.
 - 47 张琳, 何德根, 陈慧. 自拟中药退热方对2018年中山地区甲型流行性感冒患儿呼吸道黏膜免疫功能的影响. 中国中西医结合儿科学,

- 2019, 11(3): 257-259.
- 48 雷娜, 李艳, 何芳雁, 等. 解表方通过调节黏膜免疫保护上呼吸道感染模型小鼠的研究. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 174-177.
- 49 刘铁钢, 于河, 张望, 等. 银莱汤对食积复合流感病毒感染小鼠肠黏膜 sIgA、TNF- α 、IL-10 的作用. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 86-89.
- 50 Shen J, Chen J J, Zhang B M, *et al.* Baicalin is curative against Rotavirus damp heat diarrhea by tuning colonic mucosal barrier and lung immune function. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(8): 2234-2245.
- 51 Zhu H Y, Lu X X, Ling L J, *et al.* *Houttuynia cordata* polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218: 90-99.
- 52 沈雁, 王章流, 郑华君, 等. 盐酸小檗碱对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜机械屏障的保护作用. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1765-1770.
- 53 刘小艺. 黄连素对肠黏膜上皮细胞分泌细胞因子的影响研究. 沈阳: 中国医科大学硕士学位论文, 2018, 15-27.
- 54 梁小瑞, 王丹阳, 乔彦杰, 等. 三味清热类中药水提物对肉仔鸡肠道菌群和黏膜屏障功能的影响. 中国畜牧兽医, 2020, 47(7): 2043-2054.

Study on Anti-RSV Mechanism of Heat-clearing Medicine Based on the Theory of 'Lung and Intestine Forming an Exterior and Interior Relationship'

Jing Tianyuan¹, Wang Ping^{2,3}, Du Haitao^{1,2}, Sun Tiefeng², Li Na¹, Hu Yanan¹,
Zhou Qian², Zhang Huimin², Wang Xiaoxue¹

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;
2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. State Key Laboratory of Precision
Measurement Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common pathogens causing lower respiratory tract infection in infants. Up to now, there is no effective vaccine and specific drug for prevention and treatment. Heat-clearing drugs have significant anti-RSV effect and have been widely used in clinic, but its specific mechanism is not clear. From the theoretical point of view of traditional Chinese medicine, by expounding the relationship between the theory of "lung and intestine forming an exterior and interior relationship" and RSV infection, this paper analyzes that intestinal flora and mucosal immunity may be involved in the occurrence, prevention and treatment of the disease, and summarizes that heat-clearing drugs may play an anti-RSV effect by regulating intestinal flora and mucosal immunity, revealing that intestinal flora and mucosal immunity may become a new direction of anti-RSV, which needs to be confirmed by further research. It has very important theoretical and clinical value to provide reference and basis for the prevention and control of viral infectious diseases and the development of highly effective antiviral traditional Chinese medicine.

Keywords: "lung and intestine forming an exterior and interior relationship", RSV, heat-clearing medicine, intestinal flora, mucosal immunity

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)