

基于“肺与大肠相表里”探讨调节“肠道微生物组”对糖尿病肺损伤的影响*

邵 贺¹, 李顺民², 陈剑平^{2,3}, 鲁宇轩⁴, 孟宪生^{1**}, 姜晓琳^{5**}

(1. 辽宁中医药大学药学院 大连 116000; 2. 广州中医药大学第四临床医学院 深圳 518033; 3. 深圳市中医院
深圳市医院中药制剂研究重点实验室 深圳 518033; 4. 首都医科大学基础医学院 北京 100069;
5. 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室 沈阳 110847)

摘 要:“肺与大肠相表里”是中医学理论的基本内容,其核心是肺与大肠作为一个整体而相互关联。近代生物学研究显示:肠道微生物生态与呼吸道微生物生态相互影响,肠道微生物组稳态失衡进而导致呼吸道微生物组稳态失衡,即“肠病及肺”,故中医临床往往以“肺肠同治”法进行治疗。西医研究结果显示糖尿病患者往往合并肠道微生物组稳态失衡,而肺作为一个毛细血管密集的脏器,是糖尿病的重要靶器官。因此通过研究近年来的文献资料,结合肠道微生物组这一热点,探讨“肺与大肠相表里”在糖尿病肺损伤中的生物学基础,进而丰富中医藏象理论内涵,为防治糖尿病肺损伤提供新思路。

关键词:肺与大肠相表里 肺肠微生物组 糖尿病 肺损伤

doi: 10.11842/wst.20210730002 中图分类号: R256.1 文献标识码: A

糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率逐年升高,在一些发展中国家尤其明显,DM患者同时出现血糖及血脂代谢异常进而导致靶器官受损,微血管病变是相关靶器官受损的病理学基础,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是最为受到关注的两个靶器官^[1-3]。肺作为一个毛细血管丰富的脏器,是糖尿病重要靶器官,临床研究显示糖尿病患者肺功能较健康人明显降低^[4-5],但是在防治糖尿病相关并发症的过程中,很少有人关注肺损伤。随着肠道微生物组成为研究的热点,肠-肺相关性的理论越来越得到更多人的重视。肺与肠均参与了机体能量代谢与吸收的过程。肠道微生物组稳态失衡导致肠粘膜通透性增加、肠道内免疫应答改变,进而导致1型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)的发生。此外肠道微生物组稳态失衡还能引起葡萄糖、脂肪等的代谢异常,诱导

炎症反应而导致胰岛素抵抗,进而发生2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[6]。因此,肠-肺相关性的理论在防治糖尿病肺损伤中应该有进一步的指导意义,这与“肺与大肠相表里”的中医理论不谋而合,且该理论已在中医临床中得到广泛的应用,且取得了较好的临床疗效,特别是在本次新型冠状病毒肺炎的治疗中发挥了重要的作用^[7]。本文围绕中医藏象理论,基于“肺与大肠相表里”来探讨通过调节肠道微生物组对糖尿病肺损伤进行治疗,对中医理论内涵起到了进一步丰富及其完善的作用,同时在临床工作中有着很好的指导性作用。

1 “肺与大肠相表里”理论分析

1.1 理论来源

“肺与大肠相表里”首次出现在《灵枢·本输》中的“肺合大肠,大肠者,传导之腑”与《灵枢·经脉》中的手

收稿日期:2021-07-30

修回日期:2021-11-26

* 中国博士后科学基金面上项目(2022MD713765):基于ASK1/JNK信号通路探讨益气养阴法对T2DM大鼠肺功能保护作用的分子学机制,负责人:邵贺。

** 通讯作者:姜晓琳,副主任医师,高级实验师,医学博士,主要研究方向:中西医结合基础理论方面的研究;孟宪生,主任药师,教授,医学博士,博士生导师,主要研究方向:中药复方药效物质基础的研究。

阳明大肠经与肺手太阴经的络属关系,文中讲到“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,上膈属肺……,大肠手阳明之脉,起于大指次指之端……下膈,属大肠”,《医经精义》里提到“大肠之所以能传,以其为肺之腑”。可以解释为肺与大肠一脏一腑,相互为用,肺为表,肠为里,为“肺与大肠相表里”理论奠定了基础。《素问》中有言“天气通于肺”,肺的节律性吸气(吸入清气)与呼气(排出浊气),机体内外气体交换,通过气的升降出入,实现人体的新陈代谢。同时,又有“大肠者,传导之官,变化出焉”,大肠的传导动力来源于肺的肃降,肺气下达,大肠才能传导,此外《医经精义》也提到大肠的传导功能,需要靠肺来维系。《中西汇通医经精义》中说到“凡大肠之病皆从肺来……大肠为传导肺气之府也”。且就脏腑位置而言,《灵枢》里提到肺位于上部,大肠在下部,上部为阳(表),下部为阴(里),因此肺为表,大肠为里。

1.2 临床应用

“肺肠同治”法的理论依据是“肺与大肠相表里”,肺脏与大肠腑,病理生理相互影响、相互作用,两者的平衡状态决定人体的健康,肠病及肺^[8],肺病及肠^[9]、肺肠同治^[10]。根据《伤寒论》中所提到的“病人大小便不利,大便乍难,时有微热,喘冒不能卧,有燥屎者也,宜大承气汤”,可以解释为:热离肠去,肠通畅,肺气自降,可平喘,即上病下治,脏病腑治。也有研究表明:基于“肺与大肠相表里”这一理论,在临床治疗呼吸系统疾病时,兼顾治疗大肠,能很好的提高临床疗效^[11]。此外在微生物学角度也证实:通过调节肠道微生物,使微生物达到稳态,进而提供一个好的肠道环境,更有利于机体功能的调节,从而也促进了呼吸道微生物的调节,从而用来治疗慢性阻塞性肺疾病^[12]。因此在“肺与大肠相表里”的理论支持下临床工作者采取“肺肠同治”将具有重要的临床意义。

2 肺肠生物相关性

2.1 肺-肠发育同源性 & 免疫相关性

在胚胎发育阶段,肺肠就具有同源性,且均由前肠发育而来,因此两者的黏膜免疫具有一定的同源性。研究显示在高氧状态下,肺和肠黏膜的免疫因子含量具有同源性^[13],与此同时通过基因图谱检测发现,在胚胎发育期,肺肠基因具有同步性^[14]。也有研究发现胚胎发育阶段,肺肠的T淋巴细胞亚群具有同步

性^[15]。肺与肠道均为机体与外界相通的器官,均有重要的免疫屏障功能,肺肠黏膜免疫是肺与肠道之间的沟通桥梁,形成肺肠网络,有学者通过对慢性阻塞性肺疾病患者(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)采取益生菌干预,发现益生菌在改善患者的肠道黏膜屏障的同时,也改善了患者的肺内炎症反应^[16]。

2.2 肠道-呼吸道微生物生态组的神经系统、内分泌系统联系通道

肠道与肺进行相互作用是靠神经系统维系的,肠道菌群是依赖于神经系统发挥作用的,因此神经系统也是肠-肺微生态的重要通道^[17]。也有学者发现,经补益肺气治疗的患者能通过改善肠神经功能的兴奋性而恢复胃肠蠕动力,肠道菌群失衡也得以恢复^[18]。肺(脏)肠(腑)之间相互影响、相互制约,互为统一,通过大鼠研究显示,肺病大鼠肺部与肠道均出现相关蛋白改变,同时伴有肠道菌群失调^[19]。也有研究通过建立猕猴感染肺炎链球菌模型,发现肺部分泌的激素可导致肠道菌群失调^[20]。因此我们可以认为肺肠的神经与内分泌系统相互联系,肠道菌群能通过神经与内分泌通道与肺产生联系。

3 肠道微生物组与糖尿病的关系

3.1 肠道微生物组稳态失衡诱导血糖代谢异常

糖尿病是一种常见的代谢疾病,发病原因复杂,目前认为饮食习惯是重要原因,而饮食习惯可以直接影响肠道微生态。T2DM患者存在肠道微生物稳态失衡,在机体能量物质的吸收及其体内代谢过程中,肠道微生物发挥着非常重要的作用,主要表现为肠道微生物具有分泌消化酶的功能,这些消化酶能使食物中的多糖转化为小分子的葡萄糖与其他单糖^[21]。肠道微生物稳态可以看成是肠道菌群与人体建立的一个动态平衡状态,而这个动态平衡状态受多种因素(饮食、生活方式、环境)的影响,DM发生与发展同时也受到多种因素(饮食及其遗传等)的影响。肠道微生物稳态失衡导致肠道黏膜免疫功能异常,使肠道黏膜通透性升高,而肠道发生免疫应答异常参与了糖尿病的发生^[22-23]。

3.2 肠道微生物组稳态失衡导致肠屏障功能损伤

肠道黏膜屏障在保护肠道病理性损伤方面具有重要作用。杯状细胞具有分泌粘液的功能,所分泌的粘液其具有很强的抗菌作用,清除肠道致病菌。肠道

微生物组稳态失调可以导致肠粘膜通透性升高(俗称“漏肠”),肠道绒毛破坏,进而影响肠粘膜细胞间连接(肠粘膜细胞间连接主要有紧密连接、缝隙连接、粘附连接及桥粒等,以紧密连接最为重要),细胞间的紧密连接(主要有3种紧密连接蛋白:封闭蛋白、ZO-1、Claudin-1)受损进而导致革兰阴性菌所释放的脂多糖进入体液循环,进而促进机体内抗原-抗体反应,导致免疫系统被激活,进而出现慢性炎症反应,降低胰岛素受体功能作用,进一步使其分泌更多的胰岛素,发生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),进而发生DM^[24]。此外,有研究显示T2DM患者肠道微生物组失衡导致肠道粘膜屏障功能降低,毒性物质进入血液会导致肺毛细血管肺毛细血管通透性降低进而导致肺功能受损,肠道粘膜与肺泡上皮存在免疫学的同源性,进而导致肺泡上皮受损,且IgA在其发挥了重要的作用,大大影响肺功能,但是肠道微生物如何调控肺功能具体机制还需要进一步的探讨^[25-27]。

3.3 肠道微生物生态稳态失衡导致内毒素血症进而导致炎症反应(非特异性)发生

肠道黏膜屏障破坏后导致内毒素入血,进而导致慢性炎症持续状态,这一过程是导致糖尿病发生的关键^[28]。肠壁通透性增加而使脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活非特异性炎症反应,因此可以将LPS看成是慢性炎症的启动因素,也被成为“代谢性内毒素”^[29-30],这也是导致糖尿病发生的原因之一。

3.4 肠道微生物组稳态失衡导致糖尿病的中医病因

3.4.1 脾(胃)与肠道菌群

《素问·经脉别论》:“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。”《灵枢·五味篇》云:“水谷皆入于胃,五脏六腑皆禀气于胃……谷气津液已行,营卫大通,乃化糟粕,以次传下。”脾胃为后天之本,气血生化之源,与水谷精微的消化吸收及其排泄密切相关。脾胃之气下行,以润大肠之气,行气于大肠,以次推动大肠之气传导糟粕。脾胃之气受损,肠道传导功能失调,痰浊、瘀血等毒性产物蓄积,导致肠道微生物组稳态失衡,引发糖尿病^[31]。

3.4.2 肾与肠道菌群

肾是先天之本,水火之宅,具有调节阴阳的功能。肾为水脏,五脏之阴液皆汇集于肾。大肠居于前,肾脏居于后。肾阴前达,滋润大肠,便于传导糟粕。肾阳温化大肠,使糟粕形成便形。肾阴虚,濡养肠腑功

能降低,导致肠道津液亏损,从而诱发肠道微生物组稳态失衡,此外肾气受损,肠内毒素排泄受阻,进一步促使菌群失衡,进一步促进DM的发生及其发展。肠道菌群失衡后可以导致肠腑泌清别浊功能受损,使痰浊、瘀血等毒性产物返归肾脏,损伤肾气,形成恶性循环^[32-33]。

3.4.3 肝与肠道菌群

《素问·经脉别论》:“食气入胃,散精于肝,淫气于筋。”肝主疏泄,调畅气机,唐容川在《血证论·脏腑病机论》论述肝气疏泄对大肠之作用失调引起腹泄时写道:“木之性主于疏泄。食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化。设肝之清阳不升,则不能疏泄水谷,渗泻中满之证在所不免。”肝气疏泄作用于大肠,使其机枢和调,血气通畅,糟粕粪便能顺利地排除。这与Marshall提出的“肠-肝轴”学说相吻合^[34]。如肝疏泄功能异常,则糟粕不能顺利地排除,痰浊、瘀血等毒性产物蓄积,导致肠道微生物组稳态失衡,引发糖尿病。

3.4.4 肺与肠道菌群

《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,输精于皮毛,毛脉合精,行气于腑。”《素问·灵兰秘典论篇》:“大肠者,传道之官,变化出焉。”肺气下达,行气于大肠:大肠与肺相表里,以经络相连,以气相通。肺气通过呼吸,其气下降,行气于大肠,有节奏地推动糟粕沿大肠管道向下传导,唐容川在《医经精义·脏腑之官》道:“大肠之所以传导者,以其为肺之腑,肺气下达,故能传导。”肺气虚,宣发肃降无力,大肠传导功能失常,痰浊、瘀血等毒性产物蓄积,导致肠道微生物组稳态失衡,引发糖尿病。现代医学研究显示,呼吸系统与肠道均具有黏膜屏障,存在大量微生物定植,具有免疫与营养功能^[35]。应用现代红外热成像技术,肺病可以显示出肠道微生物稳态失衡的病证,肠道微生物稳态失衡也能影响肺病^[36]。

4 糖尿病与肺损伤

4.1 糖尿病肺损伤的西医研究

肺作为一个毛细血管丰富的器官,也是糖尿病的重要靶器官。其主要是肺内微血管病变,但是目前具体发病机制仍不明确,且缺乏明确的诊断标准(主要依据肺功能、影像学检查)。目前评价糖尿病肺损伤的主要标准使肺功能参数:一氧化碳弥散量(DLCO)、肺总量(TLC)、一氧化碳弥散量与肺泡通气量之比值

(DLCO/VA)、用力肺活量(FVC)^[37]。在糖尿病的早期阶段就出现肺功能降低,且与糖化血红蛋白(HbA1c)呈负相关^[4, 5, 38]。动物实验结果显示:糖尿病大鼠存在肺泡毛细血管及基底膜增厚,甚至出现肺泡纤维化,最终导致肺泡塌陷^[39]。目前认为糖尿病患者体内氧化与抗氧化物质失衡^[40]及炎症因子升高^[41]是肺泡损伤及纤维化的主要原因。

4.2 糖尿病肺损伤的中医研究

祖国医学中无糖尿病肺损伤的病名,但根据其对应的气喘、咳痰、口渴多饮等临床症状,可以认为属于“上消、肺消”的范畴,其病机主要是气阴两虚为本,燥热内结和瘀血阻络为标。肺消的临床症状主要表现为:口渴、食量增加(也可能是略微减少或者不变)、口舌腐烂、面红虚浮、咽喉肿痛、气喘痰嗽等,这与T2DM中表现的“热”证相吻合^[42]。元·张子和《儒门事亲·三消论》说:“夫消渴者,多变聋盲、疮癰、痼瘕之类”,“或蒸热虚汗,肺萎劳嗽”。这与我们临床常见到的糖尿病患者出现肺结核、肺炎等肺部疾病的可能性高于非糖尿病患者也相吻合^[43]。

5 干预治疗方案

5.1 西医治疗方案

在临床治疗中采取“肺肠同治”的治疗方案,取得了较好的临床疗效,肠道菌群可看做是肺肠之间的桥梁,可把菌群视为治疗的靶点,有研究显示肠道合法能通过改善肠道菌群失衡来纠正过敏性哮喘大鼠的肺组织炎症因子失衡状态^[44]。此外通腑肃肺方能通过改善肠道菌群失衡来治疗急性加重期的慢性阻塞性肺疾病^[45],证实治疗肺部疾病可通过调节肠道菌群来实现。目前对于糖尿病的治疗,也以菌群为靶点进行,研究证实二甲双胍能通过改善肠道菌群失调而改善血脂代谢^[46],此外韩雨薇等^[47]研究发现,小檗碱配伍水苏糖能显著改善胰岛素抵抗,上调肠道内双歧杆菌及乳酸杆菌。张磊艺等^[48]研究发现,银杏叶提取物可能通过升高糖尿病大鼠肠道内肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌等,从而发挥调节脂质代谢的作用。但目前针对糖尿病肺损伤的调节肠道微生物生态稳态失衡方面还未有报道,也是我们今后需要去研究解决的问题。

5.2 中医治疗方案

消渴的治疗,《医学心悟·三消》:“三消之症,皆燥热结聚也。大法治上消者,宜润其肺,兼清其胃,二冬汤主之;治中消者,宜清其胃,兼滋其肾,生地八物汤主之;治下消者,宜滋其肾兼补。其肺,地黄汤、生脉散并主之。夫上消清胃者,使胃火不得伤肺也;中消滋肾者,使相火不得攻胃也;下消清肺者,滋上源以生水也^[49]。”可见,肺消的治疗,必须兼顾中焦脾胃,而调节中焦脾胃,则是改善肠道菌群的有效方法之一,这也是我们提出通过改善肠道微生物组稳态来治疗糖尿病肺损伤的有力支撑。

6 小结与展望

课题组前期实验表明,早期T2DM患者存在小动脉RI升高,出现痉挛性改变。此外氧化物质浓度升高、抗氧化物质降低,与患者肺功能参数负相关,因此可以通过球后动脉RI来预测患者肺功能改变及其发生DR及DKD的几率(15年),而传统的HbA1c仅代表3个月左右的血糖情况。从中医理论说,T2DM“热”证及其肺消中的“热”证密切相关。糖尿病患者存在全身微血管病变,而中医辨证理论证实一个整体观理念,我们可以今后可以充分发挥中医特点,针对糖尿病进行整体性治疗,而我们没有围绕肠道微生物进行研究,目前已经有研究基于肺与大肠相表里的“肠病及肺”动物模型进行制备^[44],这些均为我们今后的研究提供了依据。

综上所述,“肺与大肠相表里”是中医理论的重要内容,而“肺肠同治”具有很好的临床应用价值,具有很强的现代内涵及研究意义。基于“肺肠同治”理论,通过调节肠道微生态治疗糖尿病肺损伤,是中医整体观念的具体体现,也是肠腑与肺脏互为统一、相互关联(通过神经、内分泌等相联系)具体表现。通过这一理论来干预糖尿病肺损伤,进一步体现了肠道与肺同源性的观点。我们今后将围绕这一方案开展一系列的研究,以更好的丰富中医理论内涵,用现代医学理念研究中医治疗,为广大医务工作者治疗糖尿病肺损伤提供一定的理论基础。

参考文献

1 Spracklen C N, Horikoshi M, Kim Y J, et al. Identification of type 2

diabetes loci in 433, 540 East Asian individuals. *Nature*, 2020, 582

- (7811): 240–245.
- 2 The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 2010, 375(9733): 2215–2222.
 - 3 Murea M, Ma L J, Freedman B I. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 2012, 9(1): 6–22.
 - 4 Tai H, Wang M Y, Zhao Y P, *et al.* Pulmonary function and retrobulbar hemodynamics in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Respiratory Care*, 2017, 62(5): 602–614.
 - 5 Tai H, Jiang X L, Yao S C, *et al.* Vascular endothelial function as a valid predictor of variations in pulmonary function in T2DM patients without related complications. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 622768.
 - 6 Zhang Y F, Gu Y Y, Ren H H, *et al.* Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOT study). *Nature Communications*, 2020, 11: 5015.
 - 7 江晨, 闻新丽, 郑烈. 从“肺与大肠相表里”论新型冠状病毒肺炎腹泻机制. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(3): 9–12.
 - 8 康长生, 纪立金. 古医籍中“肺病及肠”医案举隅. 黑龙江中医药, 2012, 41(1): 2–3.
 - 9 郑旭锐. “肺病及肠”病理变化及相关调控物质和ERK信号通路研究. 成都中医药大学博士论文, 2011: 4–6.
 - 10 刘访, 曹波, 李志, 等. 基于“肺与大肠相表里”探析“通腑理肺法”对慢性功能性便秘的治疗进展. 世界中医药, 2020, 15(17): 2672–2674.
 - 11 张楠, 王达, 隋博文. 刘建秋教授应用“肺与大肠相表里”理论从肠治肺经验总结. 中国中医急症, 2015, 24(3): 436–438.
 - 12 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. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2441–2444.
 - 13 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, 85.
 - 14 刘声, 杨国旺, 王笑民. 从胚胎上皮细胞基因表达谱变化分析肺与大肠相表里内涵. 中医学报, 2016, 31(3): 390–393.
 - 15 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. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1167–1170.
 - 16 王传涓, 徐丽丹, 赖小燕. 加用益生菌肠内营养对预防COPD患者菌群失调性腹泻的临床观察. 临床肺科杂志, 2010, 15(3): 332–333.
 - 17 张天宇. “通利大肠”调节COPD模型大鼠肺组织神经肽SP、VIP的实验观察. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2014: 8–10.
 - 18 杨胜兰, 李道本, 樊琼, 等. 补肺汤对肺气虚模型大鼠肺神经系统神经递质的影响. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(2): 77–80.
 - 19 郑秀丽. 基于肺肠微生态和MEK/ERK信号通路探讨肺与大肠病理传变的生物学基础. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2013.
 - 20 罗启慧. 肺炎链球菌感染猕猴肠道菌群分子解析及消化、呼吸、免疫系统免疫相关因子的表达. 雅安: 四川农业大学博士学位论文, 2012: 14–15.
 - 21 戴凤翠, 唐立. 肠道菌群调节在改善2型糖尿病中的研究进展. 中国微生态学杂志, 2014, 26(8): 978–983.
 - 22 Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, *et al.* Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: Mechanism of action: A review. *Current Diabetes Reviews*, 2020, 16(6): 538–545.
 - 23 Daryabor G, Atashzar M R, Kabelitz D, *et al.* The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1582.
 - 24 Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses*, 2012, 79(1): 104–112.
 - 25 Brown E L, Essigmann H T, Hoffman K L, *et al.* Impact of diabetes on the gut and salivary IgA microbiomes. *Infection and Immunity*, 2020, 88(12): e00301–e00320.
 - 26 Brighenti S, Joosten S A. Friends and foes of tuberculosis: Modulation of protective immunity. *Journal of Internal Medicine*, 2018: 2018May27;10. 1111/joim.12778.
 - 27 Cyprian F, Sohail M U, Abdelhafez I, *et al.* SARS-CoV-2 and immune-microbiome interactions: Lessons from respiratory viral infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 105: 540–550.
 - 28 Roopchand D E, Carmody R N, Kuhn P, *et al.* Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2847–2858.
 - 29 Cani P D, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, 2013, 13 (6): 935–940.
 - 30 Delzenne N M, Cani P D, Everard A, *et al.* Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2015, 58(10): 2206–2217.
 - 31 肖翠霞, 吴科锐, 韩凌. 中医药对肠道菌群的影响研究进展. 中成药, 2017, 39(6): 1239–1243.
 - 32 李吉武, 李双蕾, 唐爱华, 等. 2型糖尿病的中医病机与肠道菌群的研究进展. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 585–589.
 - 33 焦书沛, 姜晨. “肠-肾轴”理论研究现状及分析. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(7): 656–658.
 - 34 Marshall J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1998, 76(5): 479–484.
 - 35 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”. 中医药临床杂志, 2014, 26(9): 881–885.
 - 36 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. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1): 25–28.
 - 37 Cooper B G, Taylor R, Alberti K G M M, *et al.* Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respiratory Medicine*, 1990, 84(3): 235–239.
 - 38 徐立, 余丽燕, 韩汝英. 糖化血红蛋白与超敏C-反应蛋白对糖尿病患者肺功能改变的影响. 职业与健康, 2011, 27(24): 2954–2955.

- 39 Zheng F P, Lu W N, Wu F, *et al.* Recombinant decorin ameliorates the pulmonary structure alterations by down-regulating transforming growth factor- β 1/SMADS signaling in the diabetic rats. *Endocrine Research*, 2010, 35(1): 35-49.
- 40 Cavan D A, Parkes A, O'Donnell M J, *et al.* Lung function and diabetes. *Respiratory Medicine*, 1991, 85(3): 257-258.
- 41 Tan K C B, Chow W S, Tam S C F, *et al.* Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87(2): 563-568.
- 42 吴江, 黄燕, 吕薇, 等. 糖尿病肺损伤中西医认识综述. *山东中医杂志*, 2018, 37(12): 1045-1047.
- 43 Wu Z Y, Guo J T, Huang Y, *et al.* Diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in an aging population in Shanghai, China: Prevalence, clinical characteristics and outcomes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2016, 30(2): 237-241.
- 44 张琰琰. 肺肠合治法对肠道菌群失调合并过敏性哮喘大鼠肺肠组织 IL-4/IFN- γ 及 T-bet/Gata-3 表达的影响. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2015: 18-20.
- 45 张芸. 通腑肃肺方治疗慢性阻塞性肺病急性加重期痰热蕴肺证的临床研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2015: 22-24.
- 46 Jensen J B, Sundelin E I, Jakobsen S, *et al.* 11C-labeled metformin distribution in the liver and small intestine using dynamic positron emission tomography in mice demonstrates tissue-specific transporter dependency. *Diabetes*, 2016, 65(6): 1724-1730.
- 47 韩雨薇, 李彩娜, 环奕, 等. 小檗碱配伍水苏糖对糖尿病小鼠糖脂代谢及肠道菌群的影响. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(12): 1121-1124.
- 48 张磊艺, 杨景云, 王立波. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响. *中国微生态学杂志*, 2004, 16(3): 147-148.
- 49 张淑坤, 张艳敏, 崔乃强. 基于肺与大肠相表里的“肠病及肺”动物模型制备. *中国中西医结合外科杂志*, 2017, 23(4): 373-376.

Intervention of Lung damage in Diabetes from the Regulation of the Gut microbiome Based on the Theory of Exterior and Interior Relation of Lung and Large Intestine

Tai He¹, Li Shunmin², Chen Jianping^{2,3}, Lu Yuxuan⁴, Meng Xiansheng¹, Jiang Xiaolin⁵

(1. College of pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116000, China; 2. The Fourth of Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China; 3. Key Laboratory of Hospital Chinese Medicine Preparation, Shenzhen 518033, China; 4. Collage of basic medical science, Chinese Capital Medical University, Beijing 100069, China; 5. Department of Key Laboratory of Ministry of Education for Traditional Chinese Medicine Visera-State Theory in Liaoning Traditional Chinese Medicine University, Shenyang 110847, China)

Abstract: Theory of exterior and interior relation of lung and large intestine is the foundation of traditional Chinese medicine (TCM) theory, and its core theory is to consider lung and large intestine are correlated as a whole. The imbalance of gut microbiome can induce the imbalance of respiratory tract microbiome, as "large intestinal diseases lead to pulmonary disease", so we can adopt the TCM method to treat the large intestinal and pulmonary disease at the same time. Modern medicine shows that the patients with diabetes mellitus often associate with homeostasis imbalance in intestinal microecology group; nevertheless, lung, as an organ with rich capillaries, is an important target organ of diabetes mellitus (DM). Therefore, the biology basis of "theory of exterior and interior relation of lung and large intestine" in diabetic lung injury is discussed by studying recent literature and combining with the heated discussion of intestinal microecology group, so as to enrich the viscera and manifestations theoretical connotation of TCM and provide new ideas for the prevention and treatment of diabetic Pulmonary Injury.

Keywords: Exterior and interior relation of lung and large intestine, Gut microbiome, Diabetes mellitus, Lung damage

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)