

“肺与大肠相表里”在急危重症中的现代解读

赵焱 庄育刚

同济大学附属第十人民医院急诊科, 上海 200072

通信作者: 庄育刚, Email: zhuangyugang@tongji.edu.cn

【摘要】“肺与大肠相表里”是传统中医学理论之一,古人发现了肺与大肠之间的特定联系,通过阴阳学说、经络属构建了“肺与大肠相表里”理论,该理论有现代医学的科学性。从 20 世纪 80 年代初急诊医学界首次开展肠道与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的研究以来,“肺与大肠相表里”理论在急危重症领域展现出了其重要的意义。本文从胚胎早期发育方面分析了肺与大肠的一致性,在脓毒症中通过肠道菌群移位学说解释了肺与大肠是存在紧密联系的,并针对肠道与肺具有相同辅助性 T 细胞 17(Th17)的免疫调节机制,以及可能的免疫应答分子机制进行了综述,以期为广大临床医师关于“肺与大肠相表里”传统理论提供进一步的探索与思考。

【关键词】 肺与大肠相表里; 急危重症; 免疫调节机制; 辅助性 T 细胞

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971804); 上海市医药卫生面上项目(201740240)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200603-00792

Modern interpretation of "exterior-interior correlation between lung and large intestine" theory in acute and critical cases

Zhao Yi, Zhuang Yugang

Department of Emergency, the Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Zhuang Yugang, Email: zhuangyugang@tongji.edu.cn

【Abstract】 The "exterior-interior relationship between lung and large intestine" is one of the theories of traditional Chinese medicine, which is scientific in modern medicine. The ancients discovered the specific connection between the lung and large intestine, and constructed the theory of "exterior-interior relationship between lung and large intestine" through the Yin-Yang theory and the meridian attachment. The theory of "exterior-interior relationship between lung and large intestine" has been of great significance in the critical care field since the first study on intestinal tract and acute respiratory distress syndrome (ARDS) was carried out in the emergency medicine in 1980s. This article analyzes the consistence of lung and large intestine in early embryonic development, explains the close connection between the lung and large intestine through the intestinal flora translocation theory in sepsis, and reviews the immunoregulation mechanism of helper T cell 17 (Th17) in intestine and lung, and the possible molecular mechanism of immune response, so as to provide physicians with further exploration of the traditional theory of "exterior-interior relationship between lung and the large intestine".

【Key words】 Lung and large intestine in exterior and interior; Acute and critical case; Immune regulation mechanism; Helper T cell

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81971804); General Program of Shanghai Medicine and Health (201740240)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200603-00792

“肺与大肠相表里”是中医脏腑表里学说的重要论点之一,也是祖国医学特色观点之一。“肺与大肠相表里”理论构建之初是用于指导针灸治疗,之后逐渐应用于药物治疗领域。“肺与大肠相表里”理论尤其能体现中医学的整体观,揭示了远隔器官之间存在一定关联的“整合”理论,可能具有更深层次的科学解读和研究价值。现对“肺与大肠相表里”理论的传承和现代解读进行综述,展现现代医学对传统中医理论机制的深入探索成果,期望能在后续的研究中拓宽思路,把中医药学这一祖国医学的瑰宝发扬光大。

1 “肺与大肠相表里”的传统中医理论

“肺与大肠相表里”的理论首载于《灵枢·本输》,有“肺合大肠,大肠者,传导之腑”的说法。“肺与大肠相表里”的理论有两个主要来源,一是阴阳五行,肺在脏属阴,大肠为腑属阳,“阳在外阴之使也,阴在内阳为之守也”,故肺与大肠互为表里,阳升阴降,阴长阳生,相合为用。二是来源于经络理论,肺与大肠通过经络的联系构成脏腑表里关系,《灵枢·经脉》曰:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口,上膈属肺。”

中医生理学理论认为,肺与大肠在生理上密切

相关,肺主宣发,使大肠得以濡润,肺主肃降是大便传导的动力。肺呼气是肃除废浊之气的主要途径:肺外合皮毛,通过气门散气,调节呼吸;同时也通过大肠传导输化将浊气(矢气)肃除于外。肺为水之上源,通调水道,参与水液代谢的过程,同时大肠亦参与水液代谢的过程,能吸收食糜中之水分,使大便成形。肺气的肃降功能与大肠的传导功能在生理上互为动力,表现为肺气肃降,使津液敷布,则肠腑传导正常,大便通畅;同样,肠腑传导有力,大便畅通,也有利于肺气之肃降。

中医病理生理学理论也认为,肺热壅盛,则易发生大便燥结,阴津不足,则肠枯便秘;肺气不足,大肠虚秘;肺气上逆,大肠气秘;肺失通调,大肠泄泻;大肠实热秘结,肺气不利而喘咳满闷。《伤寒论》记载,“腹满而喘”,“喘冒不能平卧”,大肠实热邪滞,腑气不通,肺气上逆;或通过大肠与肺脏相互络属的经脉而干扰肺脏的某些功能,临床上便会出现“肺失肃降”的证候。用现代文简言之,若腑气不通(肠道功能障碍)可引起大便秘结、腹胀、纳差,上行可能影响到肺,造成肺气壅塞,进而产生咳痰喘的症状;同样,肺气壅塞导致的咳痰喘等症状则可使肺气不能下沉,影响大肠的传化功能,使浊气填塞中焦,进而产生腹胀、大便郁结等症状。重症医学领域常见的类似症状有腹内压增高、气促胸闷、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等,患者也常常出现腹胀等情况^[1]。

祖国医学从临床证候学的角度出发,对传统脏腑理论“肺与大肠相表里”这一现象进行描述,并从病理生理学角度进行阐述,既有现象的描述,又有逻辑的推理,因此该理论有一定的科学性。但对“肺与大肠相表里”现代科学性的研究却是在近十年间开展的。

2 早期现代研究揭示了肺与大肠之间的密切关系

早在 1982 年,王今达教授就在急诊和重症医学的先驱病房——“三衰”病房开展了针对“肺与大肠相表里”这一理论的临床和动物实验的探索。王今达教授等^[2]根据 1979 年全国急性“三衰”抢救研究协作组休克肺专题座谈会的标准,筛选了 48 例急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,并对患者肠道功能异常进行了定义:①有影响肠道功能的原发病,如胃肠道穿孔伴化脓性腹膜炎、肠扭转、肠系膜动脉栓塞、肠麻痹或高度肠胀气,以及脓毒症、休

克或其他原因导致的麻痹性肠梗阻。②有明显腹胀,肠鸣音消失或减弱;或有气过水声;或无明显腹胀,但有腹痛及肠鸣音消失;或立位腹部影像学有梯状阴影(Ladder 征);或有空肠、回肠部位的异常积气。在上述定义的指导下,48 例 ARDS 患者中有 25 例继发于肠道功能障碍,21 例为麻痹性肠梗阻,这些患者既往无心肺疾病,基本在肠道功能障碍 1~3 d 后出现以呼吸急促和低氧血症为表现的 ARDS。提示肠道功能不良在急性呼吸功能不全中具有始动作用。同时,王今达教授等^[2]针对这一现象开展了一系列动物研究,他们通过钳夹家兔肠系膜上动脉 45 min, 24 h 后取肺脏进行病理学观察,结果显示,所有动物均出现肺脏中毒及充血性水肿合并出血的表现,而对照组钳夹动物单侧肾动脉或股动脉并未发现肺脏出现类似病理学变化;对钳夹肠系膜上动脉动物预防性应用仅针对肠道的清热解毒和活血化瘀中药方剂后(当时命名为 6 号方,具体成分不详),肺脏病理学有所改善。这是急诊重症医学界首次对“肺与大肠相表里”理论展开的现代临床和实验研究,充分说明了肺与肠之间的关系,更应用去除“热毒”和“瘀血”的方剂改善了肺脏的病理学损伤,体现了“肺与大肠相表里”在重症医学中的意义。

3 从胚胎发育学角度看一致性

肺与大肠间到底有什么样的一致性或内在关联?两者是否有一些同质性?刘声等^[3]研究并比较了人胚胎发育不同时期肺与肠上皮的形态特征、上皮细胞的增殖与凋亡及上皮功能蛋白的变化情况,采用流式细胞仪检测胚胎发育不同时期肺与各节段肠道上皮细胞的增殖与凋亡情况,同步采用免疫组化法测定不同时期上皮细胞功能蛋白。结果显示,在胚胎发育早期,肺与肠上皮细胞形态一致,上皮细胞的增殖和凋亡情况无显著差异;而在胚胎发育中晚期,肺与肠上皮细胞形态不一致,胚胎各期肺与回肠、结肠上皮细胞功能蛋白无显著差异,而与空肠、直肠、膀胱存在显著差异。上述研究从胚胎学发育角度发现了肺与回肠、结肠在胚胎组织发生上存在时相上的同步性,提示“肺与大肠相表里”中“大肠”的解剖定位大致位于回肠、结肠,为胚胎发育早期肺与回肠、结肠同源发生提供了一定的依据,表明“肺与大肠相表里”可能与二者胚胎发育早期有同源性,也揭示了后续可能在功能上有一定相关性的

原始基础。提示肺与大肠在胚胎早期具有同源性,两者均为上皮细胞特性,虽然后续发育并无同源性,并出现了一定程度的分化,但两者仍有原始相关性。同时,上述研究也特意定位了大肠的节段,提示了大肠主要与回肠、结肠具有一定相关性,现代医学提示该解剖节段主要起肠道运行功能,从现代医学的解剖和生理功能上揭示了大肠肃降和肺宣发之间的关系。

4 “肺与大肠相表里”学说在脓毒症中的应用

学者刘清泉^[4]认为,脓毒症发生的关键有三:其一是正气不足;其二是毒邪内蕴,“毒”乃广义之毒,包括痰、瘀、火热、湿浊等;其三是络脉瘀滞,气血失运,脏腑、四肢、百骸失于濡养。他还指出脓毒症的发病基础为毒邪内蕴。毒邪外受,始发肺卫,肺失宣发则内外毒邪难以排出体外,“肺与大肠相表里”,无肺气之肃降,大肠难以推动浊邪自肠道排出;大量毒邪聚于肠中,损伤肠道,又成为毒邪入侵的新途径。在脓毒症的病变中,肺脏与肠道既是易受毒邪攻袭之地,又为毒邪蕴生之所,在治疗中应随时顾护,以尽早调整恢复两脏腑之正常功能为要务。早期研究提示,肠道缺血可能引起 ARDS。那么肺部受损后能否引起肠道改变呢?有学者用内毒素脂多糖(LPS)灌洗小鼠肺泡 24 h 后,盲肠内容物中可检出以 16s rRNA 为代表的细菌大量繁殖。说明使用内毒素导致急性肺损伤(ALI)后,同样可以造成结肠端的细菌载量明显增加^[5]。究其原因,主要为下呼吸道肺泡腔内并非完全无菌环境,而 ALI 的主要病理生理学变化是肺泡上皮和肺血管内皮细胞通透性增加,因此在内毒素导致 ALI 后,肺内菌群移位^[6]。有研究者检测血中 16s rRNA 提示,用 LPS 灌洗肺泡后 4 h 16s rRNA 出现高峰,随后在 72 h 内再次出现高峰,说明内毒素引起肺损伤,肺内菌群约在 4 h 后入血,最终引起盲肠段细菌增加;随后,肠道成为重要细菌来源,因此出现血中浓度再次升高;同样,给予抗菌药物后盲肠细菌载量下降,也说明细菌移位被抑制^[5]。

显而易见,在脓毒症时肺泡上皮通透性明显增加,那么同理,肠道上皮的通透性是不是也一样增加呢?而通透性的增加是不是也会引起肠道菌群移位呢? Dickson 等^[7]的实验结果也显示,肺内微生态与肠道菌群存在一定相关性。他们使用 16s rRNA 作为标志物,结果显示,不管是人还是实验动物,在

发生 ARDS 后,肺内肠道相关菌群(如拟杆菌属)均明显增加;同时,在脓毒症小鼠模型中可见肺内肠杆菌属之一的大肠杆菌序列数量增加;而在上呼吸道内,这些肠道相关菌属则并未明显增加。这说明 ARDS 时肠道菌群可能特异地移位至肺部。上述研究有力地佐证了肺与大肠在严重脓毒症和 ARDS 时存在联系。

尽管如此,我们仍有必要考虑的是,这些移位的肠道菌群是否为造成肺部炎症放大进而导致 ARDS 的“罪魁祸首”呢?有研究结果表明,即使重症监护病房(ICU)气管插管患者接受了诸多吸痰等侵入性操作,通过传统的培养方法仍未能检测出包括拟杆菌属在内的肠道相关菌群^[8]。分析其原因,除传统的培养手段本身具有一定局限性外,肺内微生态改变可能并不是简单的肠道细菌移位感染。因此,是否存在其他交互感染的免疫机制是一个值得探讨的问题。

5 “免疫应答轴”可能是“肺与大肠相表里”学说的重要机制

肠道作为重要的消化器官,在免疫功能中的重要作用也不容忽视。近年来对 ARDS 和脓毒症的研究开始聚焦于免疫功能调节^[9]。

Panzer 等^[10]在严重创伤机械通气患者中发现,早期肺内微生态异常伴随着白细胞介素(IL-6 和 IL-8)升高的患者更容易出现 ARDS。同样, Dickson 等^[7]的研究也表明 ARDS 患者更容易发生肠道菌群移位。

用链球菌和肺炎克雷伯菌感染清洁级小鼠后,小鼠肺内 IL-17 和粒-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)水平降低,这两者与肺的免疫屏障功能维护密切相关,在体实验表明,IL-17 和 GM-CSF 能有效预防细菌穿过免疫屏障进入血液^[11]。因此设想,用 LPS 灌洗肺泡后可造成 ALI,使肺通透性增加,肺泡免疫屏障被破坏,导致肺内微生物移位进入血液;同样,肠道上皮受损,通透性增加,细菌在局部定植造成肠道感染。“肺与大肠相表里”表现为“热毒”的扩散就更具有现代免疫屏障理论的意义。那么这些免疫屏障异常是如何起作用的呢? Bradley 等^[12]分别采用含和不含分段丝状细菌(SFB)的类风湿关节炎小鼠模型发现,肠道中的 SFB 可以远距离刺激肺部病变,并通过直接诱导 T 细胞表面受体(V β 6⁺V β 14⁻和 V β 6⁺V β 14⁺)辅助性 T 细胞 17(Th17)来调节免疫

功能,且不需要通过分子模拟或旁路激活产生病变。提示,肠道内菌群可能通过某一“共同免疫”途径来刺激肺部免疫反应。

另外, Huang 等^[13]研究发现, II 型固有淋巴细胞(ILC2s)可从肠道进入肺和其他器官参与炎症反应的过程,影响器官的免疫功能。ILC2s 参与 II 型免疫需要被 IL-25 和 IL-33 激活,产生大量 IL-5 和 IL-13,当用 IL-25 诱导或微生物感染作为炎症信号时,富集于小肠的 ILC2s 以 1-磷酸鞘氨醇(S1P)依赖的方式打开通向淋巴管的通路,激活的来源于小肠的 ILC2s 也被称作炎症 ILC2s (iILC2s),从淋巴管进入血管进而迁移至肺部,参与肺部的 II 型免疫和组织修复。提示在受到外来微生物刺激时,肠道淋巴细胞活化,通过 S1P 途径打开淋巴系统进入肺部,激活肺部淋巴系统产生一系列免疫反应,若免疫反应过强,产生“炎症风暴”,可造成急性呼吸功能障碍。因此,临床上可见肠道感染患者突发呼吸窘迫等急症。

同样,肺部刺激也可能通过 Th17 细胞增加肠道的炎症反应程度。有学者用短时暴露于香烟烟雾中的小鼠模型研究发现,烟雾刺激后,小鼠肺内 Th17 细胞和中性粒细胞均明显增加,同时肠道内的 Th17 细胞、中性粒细胞和 ILC3 也均明显增加,肠道炎症反应程度进一步加重;随后基因敲除 IL-17A (Th17 细胞的活化条件)发现,烟雾刺激后肠道内炎症反应程度明显降低,提示 Th17 细胞可能是肺肠交互作用的轴心^[14]。以上结果说明肺部受损也可能引起肠道炎症的放大。在临床常见的情况是 COPD 急性加重(AECOPD)患者出现严重腹胀,而肺功能改善后腹胀表现也有所好转,揭示了肺与大肠之间的重要联系。

近年来,对于免疫机制的研究逐渐进入了分子时代。目前的研究显示,短链脂肪酸(SCFAs)^[15]、Toll 样受体 2/4 (TLR2/4)^[16-17]以及核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体(NLRs)^[18]均参与了“肺与大肠相表里”这一过程。

SCFAs 是肠道菌群作用于膳食纤维后的产物,具有免疫调节功能,对预防过敏性气道炎症的发生有一定作用^[19]。此外,用 SCFA 处理无特定病原体(SPF)级小鼠后可以增加肠道内叉头翼状螺旋转录因子 P3 (FoxP3⁺)和 FoxP3⁺ IL-10⁺ 循环调节性 T 细胞(cTreg)的增殖,同时 Th17 细胞无明显增加^[20]。

提示 SCFA 可以影响 T 细胞的功能,然而其对 Th17 的影响不太明确。但 SCFA 毕竟不是自身产物,因此具有一定的免疫原性。

TLRs 是一类在先天免疫系统中发挥重要作用并参与炎症过程的蛋白。TLRs 作为经典的信号分子,其信号转导通路的激活可以使许多在宿主防御中发挥作用的基因表达水平增加,主要包括炎症细胞因子、趋化因子和抗原呈递分子^[16]。肠道感染了菌群中最常见的脆弱拟杆菌以后,可以导致经 TLR2 途径活化的 CD4⁺T 细胞增殖,而阻断 TLR2 则可以下调炎症反应。缺乏 LPS-A (该细菌的主要直接致病原因尚未证实)的脆弱拟杆菌可以有效活化肠黏膜中 Th17 细胞,而分离这一缺少 LPS 的拟杆菌刺激的肠黏膜固有层细胞后,可以刺激肠道 IL-17 的分泌^[21]。结合上述两项实验结果提示,肺与大肠可能在正常免疫状态下通过 Th17 细胞途径产生一定的功能关联。

NLRs 是一种模式识别受体,类似于 TLRs,属于细胞质受体,可识别病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs),被激活的 NLRs 具有炎症小体形成、信号转导、转录激活和自噬 4 大类功能,在先天免疫应答中发挥着非常重要的作用^[18]。Clarke^[22]用经鼻内滴注肺炎克雷伯菌(ATCC 43816,野生型)感染建立小鼠模型,并在制模前给予口服新霉素、甲硝唑和万古霉素选择性肠道去污预处理,结果显示,去污组小鼠早期细菌清除率降低,提示肠道菌群对肺部免疫可能具有重要作用;进一步研究表明,动物通过源自肠道的 NLRs 配体(主要是 NOD1 和 NOD2)来识别细菌,进而增强肺泡巨噬细胞的活性,提高肺部清除细菌的能力。此外, NOD2 的表达水平依赖于肠道正常菌群,为肠道去污后的小鼠补充益生菌可诱导肠道内的 NOD2 表达增加。提示肠道正常菌群能通过 NLRs 配体识别功能来提高肺泡固有免疫功能。说明肺与大肠在免疫功能上具有一致性。

然而,需要特别指出的是,在急危重症患者中,免疫功能本身就是复杂的。即使测定全身免疫反应也未必能完全反映大肠和肺局部炎症反应的强弱。上述研究虽然从肠到肺和从肺到肠均有涉及,但对于急危重症患者的急性免疫异常,包括“炎症风暴”和“免疫麻痹”两种状态仍缺乏精准的研究。因此,在急危重症领域尤其是肠道疾病导致的 ARDS 和

ARDS 导致的严重肠道功能不全,这些免疫和分子机制仍值得后续研究进一步证实。

6 结论与展望

“肺与大肠相表里”这一理论体系历经 2 000 多年的发展,从一开始朴素的生理病理现象,到今天的胚胎发育、细菌移位和免疫活化一整套理论体系的建立,其内涵不断丰富,也越来越明确。但目前的研究尚有一些不足之处,比如当前研究多为动物实验研究,构建模型时大多采用机械性、外伤性方法,与人体发病病因、病机尚有很大差距。因此,我们应该更加重视中医临床发病的内因和外因,利用现代医学方法和理论,进一步诠释“肺与大肠相表里”的科学实质。

综上所述,传统的祖国医学在急危重症救治中应发挥更大作用,我们急危重症专业医师应建立“传承和创新”理念,需要对祖国医学有所继承,在丰富临床救治手段的同时,更要对传统理论进行现代医学的探索 and 解读。可喜的是,在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)救治中,“肺与大肠相表里”这一传统论述为我们提供了新的疾病治疗方向和认识^[23]。随着研究的深入,祖国医学的一些传统原理会逐渐被证明其具有现代科学性,在治病救人的过程中发扬光大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 鲁尔旦,王真.基于“肺与大肠相表里”理论运用通腑法治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].浙江临床医学,2019,21(10):1436-1438.
Lu ED, Wang Z. Research progress in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease by using Tongfu method based on the theory of "lung and large intestine exterior-interior" [J]. Zhejiang Clin Med J, 2019, 21(10): 1436-1438.
- [2] 王今达,高天元,崔乃杰,等.祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨——临床病例分析与实验研究[J].中国中西医结合杂志,1982,2(2):66,77-81,129.
Wang JD, Gao TY, Cui NJ, et al. The clinical significance and exploration of the nature of the theory "the lung and the large intestine are interiorexteriorly related" in TCM [J]. CJITWM, 1982, 2(2): 66, 77-81, 129.
- [3] 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[J].中华中医药杂志,2012,27(4):1167-1170.
Liu S, Liu XY, Li LH, et al. Histology and cytology basic research on "lung and large intestine being interior exteriorly related" [J]. CJTCMP, 2012, 27(4): 1167-1170.
- [4] 刘清泉.对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J].北京中医,2007,26(4):198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1307.2007.04.003.
Liu QQ. Personal view on the pathogenesis characteristics of TCM and the treatment of sepsis [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2007, 26(4): 198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1307.2007.04.003.
- [5] Sze MA, Tsuruta M, Yang SW, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111228. DOI: 10.1371/journal.pone.0111228.
- [6] 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. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
- [7] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Microbiol, 2016, 1(10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.
- [8] Brook I. Clinical review: bacteremia caused by anaerobic bacteria in children [J]. Crit Care, 2002, 6(3): 205-211. DOI: 10.1186/cc1490.
- [9] 胡荣华,郑颜磊,程飞,等.脓毒症精准免疫治疗的新进展[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(4):504-506. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036.
Hu RH, Zheng YL, Cheng F, et al. Advances in precision immunotherapeutic research of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2019, 26(4): 504-506. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036.
- [10] Panzer AR, Lynch SV, Langelier C, et al. Lung microbiota is related to smoking status and to development of acute respiratory distress syndrome in critically ill trauma patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(5): 621-631. DOI: 10.1164/rccm.201702-0441OC.
- [11] Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1512. DOI: 10.1038/s41467-017-01803-x.
- [12] Bradley CP, Teng F, Felix KM, et al. Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs [J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(5): 697-704. DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.007.
- [13] Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense [J]. Science, 2018, 359(6371): 114-119. DOI: 10.1126/science.aam5809.
- [14] Kim M, Gu B, Madison MC, et al. Cigarette smoke induces intestinal inflammation via a Th17 cell-neutrophil axis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 75. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00075.
- [15] Brown AJ, Goldworthy SM, Barnes AA, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids [J]. J Biol Chem, 2003, 278(13): 11312-11319. DOI: 10.1074/jbc.M211609200.
- [16] Kordjazy N, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, et al. Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease [J]. Pharmacol Res, 2018, 129: 204-215. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.017.
- [17] 李小茜,杨爱东.急性肺损伤发病机制及中医辨证治疗的思考[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(1):9-14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.003.
Li XQ, Yang AD. Study on pathogenesis and traditional Chinese medicine syndrome differentiation of acute lung injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2018, 25(1): 9-14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.003.
- [18] Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(1): 5-14. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.1.5.
- [19] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. Nat Med, 2014, 20(2): 159-166. DOI: 10.1038/nm.3444.
- [20] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. Science, 2013, 341(6145): 569-573. DOI: 10.1126/science.1241165.
- [21] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota [J]. Science, 2011, 332(6032): 974-977. DOI: 10.1126/science.1206095.
- [22] Clarke TB. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands [J]. Infect Immun, 2014, 82(11): 4596-4606. DOI: 10.1128/IAI.02212-14.
- [23] 夏衍婧,黄艳辉.基于“肺与大肠相表里”浅谈新型冠状病毒肺炎(COVID-19)[J].中医药信息,2020,37(2):9-12. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200032.
Xia YJ, Huang YH. A brief discussion on COVID-19 based on the theory of exterior and interior relationship between lung and large intestine [J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(2): 9-12. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200032.

(收稿日期:2020-06-03)