

· 综述 ·

基于“肺合大肠”理论探讨肠道微环境与骨质疏松症关系

苏积亮¹ 谢兴文^{2,3*} 李鼎鹏² 蒋国鹏³ 丁聚贤¹ 宋学文¹ 曹盼举¹

1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医药研究院,甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省中医院,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R591 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0435-04

摘要: 骨质疏松症与肠道疾病是常见的两种疾病,随着我国人民生活水平的提高,饮食结构的变化,肠道疾病的发生率不断上升,成为骨质疏松症发病率上升的一个重要因素。本文基于《内经》“肺合大肠”理论,探讨肺、大肠与肠道微环境和骨质疏松的关系,为OP的防治及相关研究提供一定依据,更好的发挥中医整体观念在疾病治疗中的作用。

关键词: “肺合大肠”;肠道微环境;骨质疏松症

The relationship between intestinal microenvironment and osteoporosis based on the lung and large intestine theory

SU Jiliang¹, XIE Xingwen^{2,3*}, LI Dingpeng², JIANG Guopeng³, DING Juxian¹, SONG Xuewen¹, CAO Panju¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Academy of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author; XIE Xingwen, Email:2631525595@qq.com

Abstract: Osteoporosis and intestinal disease are two popular diseases. Following the increase of living standard in people of our country, and the change of diet composition, there is an increase of prevalent rate of intestinal diseases, which becomes an important factor of the increase of osteoporosis prevalence. This paper explores the relationship between the lung, large intestine and the gut microenvironment and osteoporosis, based on the lung and large intestine theory in Neijing, to provide evidence for the prevention and treatment of osteoporosis and to better apply the integral concept of Chinese medicine in the treatment of the disease.

Key words: lung and large intestine; intestinal microenvironment; osteoporosis

骨质疏松症(OP)是一种以骨量减少、骨微结构改变的全身代谢性疾病,易导致脆性增加及骨折的发生。随着我国人民生活水平的提高,饮食结构的变化,肠道疾病的发生率不断上升,同时现代医学研究已表明肠道微环境改变会导致骨质疏松症的发生,因此肠道微环境的改变也是骨质疏松症发病的危险因素。关于OP的中医病因虽较多,但大多学者认为肝、脾、肾三脏亏虚为本病的主要病因。《内经》中对肺与骨质疏松关系的论述认为:“肺热叶焦,则生痿痹”,但对肺和大肠与骨质疏松关系的论

述相对较少。本文基于《内经》“肺合大肠”理论,探讨肺、大肠与骨质疏松症的关系,从而在“肺合大肠”理论指导下为中医防治骨质疏松提供新的思路,更好的发挥中医药整体观念在疾病治疗中的作用。

1 肺合大肠理论

1.1 “肺合大肠”的理论渊源

“肺合大肠”与“肺与大肠相表里”在中医理论中为相同概念,其论述早在《黄帝内经》中就有记载,《灵枢·本输》中记载“肺合大肠,大肠者传导之府”。《灵枢·经脉》曰:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠”,“大肠手阳明之脉……下入缺盆络

基金项目:国家自然科学基金项目(81860864)

* 通信作者: 谢兴文,Email:2631525595@qq.com

肺”。相关论述已经表明肺与大肠在生理和经络方面密切联系。随着秦汉、隋唐及宋金元各代医家的发展使得理论趋于完善,在指导相关疾病中发挥重要作用。

1.2 “肺合大肠”的理论基础

1.2.1 生理相关

肺主一身之气,肺的清肃下降能够促进大肠的传导,利于糟粕排泄,大肠的传导功能正常,利于肺气的肃降。《中藏经》中关于肺与大肠的论述曰:“大肠者,肺之腑也,为传送之司,号监仓之官”。巢元方在《诸病源候论》中记载:大肠为腑主表,肺为脏主里。同时杨士瀛在其《仁斋直指方》中曰:“大肠与肺为表里,大肠者,诸气之道路关焉”。说明二者在生理上联系密切,相为表里。刘声等^[1]通过研究认为肺与大肠在组织胚胎学上均来源于原始消化管的内胚层,同时认为“肺合大肠”中的肺与大肠相关不单是功能之间的相互联属,也与其原始同源性密切相关。

1.2.2 经络相关

在《灵枢》有关经络篇章中记载:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠……上膈属肺”。《灵枢·经脉》曰:“大肠手阳明之脉……下入缺盆,络肺,下膈,属大肠”。同时《灵枢·九针论》曰:“手阳明太阴为表里”,《素问·血气形志》又有“阳明与太阴为表里,是为手之阴阳也”。以上论述说明了肺与大肠在经络上相互络属,相为表里。王宝凯^[2]研究发现通过针刺肺经与大肠经穴位都可对脑内 SP-A mRNA 的表达产生影响,表明肺与大肠通过经络存在密切联系。

1.2.3 病理相关

早在《黄帝内经》中就论述了关于肺与大肠在病理上相互传变,《素问·咳论》中记载“肺咳不已,则大肠受之”,《素问·皮部论》曰:“是故百病之始生也,必先于皮毛……开则入客于络脉,传入于腑,廩于肠胃”。说明肺部病邪可传至肠。此外《素问·至真要大论》曰:“寒厥于肠,上冲胸中,甚则喘不能久立。”同时《素问·痹论》曰:“肠痹者……中气喘争,时发飧泄”。说明肠病能上犯胸中,影响肺的生理功能,引起肺脏病证。以上表明肺与大肠在病理传变中密切相关。

1.3 “肺合大肠”与肠道微环境失衡

人体内存在许多的微生物菌群,这些菌群与宿主的健康密切相关,其中在人体代谢与免疫方面尤为重要^[3],其中肠道菌群参与人体代谢的多个方

面。在十二指肠中定植的主要为链球菌、乳酸杆菌等;回肠和结肠远段主要是类杆菌属、双歧杆菌属等有益微生物。这是由于这些有益活性细菌的存在保持了肠内微生态系统的稳定^[4]。当外来致病菌侵入肠道并大量繁殖会导致肠道内有益菌维持的肠道内动态平衡失调,导致疾病的发生^[5]。肠道微环境的失衡会导致人体相关代谢失调,其中钙、磷代谢紊乱就是其危害之一。

1.3.1 肺病及肠与肠道微环境

《华佗神方》曰:“肺与大肠相表里,肺疾则大肠之力不足,故便不畅”。同时《疫疹一得》曰:“肺气不能下达,则大肠不得传道之令,而大便亦结矣”。都说明肺部病邪会犯及大肠。刘天浩等^[6]认为肺病及肠,则肠腑受损,病邪会使得肠道微环境改变。张良登等^[7]通过检测肠道菌群,发现肺病患者存在明显肠道菌群失调趋势。同时,肺病患者伴有明显的纳差、便秘、便溏等症状。有关于肺与肠道关系的大鼠研究发现^[8],当肺病时,肺与肠道的部分菌群会出现有规律的同步变化。

1.3.2 肠病及肺与肠道微环境

《素问·厥论篇》曰:“阳明厥逆,喘咳身热”,表明当大肠热结则上灼于肺,导致肺气不降,产生呼吸急迫,咳嗽气喘等症状。有关大鼠溃疡性结肠炎的研究^[9]发现肠病大鼠肠道和呼吸道的部分菌群会出现同步性增减的相关性变化,说明肠道疾病会导致肺部疾病同时引起肠道菌群的变化。Tamburini等^[10]认为肠道微环境的变化或功能的失调,会激发肠道和呼吸道的免疫应答反应,导致肺部疾患的发生。

2 骨质疏松

2.1 传统医学对骨质疏松认识

骨质疏松的病名在中医典籍中并不存在,其与中医病名“骨痹”、“骨痿”、“骨枯”大致相类似。中医学对骨质疏松病因病机主要归因于肝、脾、肾三脏亏虚。《素问·上古天真论》曰:“七八肝气衰,筋不能动……精少”,说明肝虚则会产生骨质疏松。《素问·太阴阳明论》曰:“今脾病不能为胃行其津液,四肢不得享水谷气……筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉”。说明脾病则水谷精微无以滋养骨骼,发生骨痿。《医精经义》曰:“肾主藏精,而精生髓,髓则生骨……髓足继而骨强”,表明肾精充足则骨骼强壮,反之亦然。此外《素问·痿论》曰:“肺热叶焦……则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。说明

肺病则骨痿生。

2.2 肠道微环境与骨质疏松

近年来有关肠道微生态对骨代谢调节作用的研究已成为热点。相关研究发现,肠道微环境与人体骨质疏松症的发生密切相关^[11]。研究发现,乳杆菌、双歧杆菌等有益菌,可以促进短链脂肪酸的分泌,增加钙在肠道内的溶解度,提高机体对钙的吸收能力^[12]。当肠道微环境失衡时,肠道对钙的吸收就会减少,从而导致骨质疏松。炎性肠病患者多有肠道微环境的失衡,由于对营养食物的摄入不全,致使机体对维生素D摄入不足。同时肠道黏膜受损^[13],维生素D肝肠循环障碍使得肠道对维生素D的吸收不良。而维生素D缺乏可激发T细胞介导的免疫反应^[14],使得小肠的黏膜屏障被破坏,更加使得钙的吸收不良,导致骨质疏松的产生。肠道菌群可通过调节免疫系统影响骨代谢,Sjögren等^[15]研究发现,将有益菌在小鼠肠内定植于无菌小鼠,可加速其免疫系统成熟,介导骨髓免疫和骨量的增加,表明肠道微生物可通过调节宿主免疫,对机体骨代谢进行调节。

3 “肺合大肠”与骨质疏松

近年来肺病或者肠病引起骨质疏松的相关研究已经较多,同时肺与肠道关系的生理、病理研究已比较成熟。相关研究通过检测肺与肠道菌群的水平^[16],发现肺病可对肠道菌群产生影响,同时肠病也可对肺部有益菌产生影响,这与中医中“肺合大肠”的理论不谋而合。李庆生等^[17]研究认为微生态平衡属于中医“正气”范畴,微生态失衡则属于“邪气”的范畴,当人体受到病邪影响可使微生态平衡遭到破坏,出现微生态失调,进而形成微生物的致病机制,导致骨质疏松的产生。有研究^[18]认为肠道菌群代谢过程中产生的短链脂肪酸,可增加小鼠骨密度,当处于病理状态时,有益菌数量减少,导致短链脂肪酸减少,促使骨质疏松的发生。

3.1 “肺病及肠”与骨质疏松

研究^[19]表明,COPD会导致老年患者呼吸肌结构和功能受损,肺通气不足,加之进食量受限,导致患者胃肠道瘀血,进而细菌毒素及炎性介质刺激机体,导致患者肠道双歧杆菌与肠球菌的变化。有学者对COPD患者肠道乳酸杆菌和双歧杆菌的变化^[20],与COPD急性发作频度的相关性进行研究,结果发现COPD患者肠道内有益菌群数量少于正常者。Hernandez等^[21]研究表明,肠道内菌群的减少

会导致肠道菌群与机体间的平衡被打破,会引发肠炎、骨质疏松等疾病。

3.2 “肠病及肺”与骨质疏松

肠道微生态失衡,可直接或间接影响COPD的发生进程。肠内微生态失衡可使肠道潜在致病菌上移到达口咽,下行引发呼吸道感染,导致COPD的发生^[22]。Eagan等^[23]通过研究发现COPD患者体内骨保护素(OPG)水平显著低于正常者,导致骨内调节失衡,进而引发骨质疏松的发生。有研究^[24]发现对炎性肠病患者行肠切除术后易患支气管扩张症,并认为肠切除术可导致肠道微环境改变,引起免疫系统改变,继而引发肺部免疫失衡和肺部炎症的产生。相关的研究^[25]已表明,肺部炎性疾病会导致骨质疏松的发生。

4 小结与展望

OP的现代研究已经较为成熟,相关研究表明,肺部和肠道的炎性疾病会引发人体有益微生物的紊乱。人体有益菌对机体免疫和代谢起重要作用,益生菌的紊乱常会导致钙、磷等骨形成物质的减少,继而引发骨质疏松的发生。传统中医对OP病因病机的认识大多归于肝、脾、肾三脏的虚损。《内经》中“肺合大肠”理论表明,肺与大肠在生理上相合、病理及经络上相合,相关研究将病理相合可分为“肺病治肠”、“肠病治肺”,依据以上二法对肠道微环境与骨质疏松分别论述将很好的阐释中医“肺合大肠”理论的内涵。基于“肺合大肠”理论对肠道微环境与骨质疏松的关系进行探讨,将为肠道微环境失衡引发的骨质疏松治疗提供新的治疗思路。随着我国人民生活水平的提高,中医“治未病”思想越来越引起人们的重视,中医药在防治OP方面显示出了很大的优势,在中医辨证论治、整体观念的引导下,将会使骨质疏松的防治迈上新台阶。运用现代生物技术对“肺合大肠”理论在骨质疏松症防治中的相关内在机制进行研究,并早期运用“治未病”思想对“肺合大肠”相关疾病进行早期现代医学及中医药治疗以防治骨质疏松症的产生,继而起到防微杜渐的作用,从而更好的发挥中医药在防治骨质疏松症中的作用。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 王宝凯. 针刺治疗哮喘的疗效观察及对哮喘大鼠肺大肠等组

- 织 SP-A mRNA 表达的影响[D].北京中医药大学,2014.
- [3] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16 (6):341-352.
- [4] Salemi Z, Rafie E, Goodarzi MT, et al. Effect of metformin, acarbose and their combination on the serum visfatin level in nicotinamide/streptozocin-induced type 2 diabetic rats [J]. Iran Red Cresc Med J, 2016, 18(3): e23814
- [5] Shao JQ. Gut microbiota: A new world for the prevention and control of metabolic disease [J]. J Med Postgrad, 2016, 29(1): 16-20.
- [6] 刘天浩,程羽,戴晨,等.基于“肺肠同治”探讨中医药调节肺-肠微生态防治呼吸道感染的生物学基础[J].时珍国医国药, 2017, 28 (6):1402-1404.
- [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.
- [8] 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”[J].中医药临床杂志, 2014, 26 (9):881-884.
- [9] 郑秀丽,杨宇,王宝家,等.从溃疡性结肠炎大鼠呼吸道与肠道微生态同步动态变化探讨“肺与大肠相表里”[J].世界中医药, 2014, 9 (4):418-421.
- [10] Tamburini S, Clemente JC. Gut microbiota: Neonatal gut microbiota induces lung immunity against pneumonia[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14 (5):263-264.
- [11] Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease[J]. Nutr Rev, 2015, 73 (Suppl 1): 32-40
- [12] Ke Scholz-Ahrens, Ade P, Marten B, et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure [J]. J Nutr, 2007, 137 (2): 838-846.
- [13] Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients[J]. Digest Dis Sci, 2014, 59 (8):1878-1884.
- [14] Binkley N. Vitamin D and osteoporosis-related fracture. Arch Biochem Biophys, 2012, 523(1):115-122.
- [15] Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27 (6):1357-1367.
- [16] 郑旭锐,杨宇,郑秀丽,等.从肺肠微生态变化研究肺与大肠的相关性[J].中医杂志, 2011, 52 (10):865.
- [17] 李庆生,袁嘉丽,陈文慧.中医学“邪正相争”应包括微生态与免疫的平衡与非平衡[J].中医杂志, 2005, 46 (7):489.
- [18] 陈晨,王邦茂,冯淑芝,王琳.肠道菌群对骨代谢影响的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1640-1643.
- [19] 朱建俊,陆洪国,胡志伟,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者肠道双歧杆菌、肠球菌变化及其相关性研究[J].中国卫生检验杂志,2018,28(23):2817-2819,2824.
- [20] 罗勇,王莹,韩锋锋,等.OPD 患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌变化及相关性分析[J].临床肺科杂志, 2013, 18 (8): 1366-1367.
- [21] Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, et al. Links between the microbiome and bone[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31 (9): 1638-1646.
- [22] Gollwitzer ES, Marsland BJ. Microbiota abnormalities in inflammatory airway diseases-potential for therapy[J]. Pharmacol Therapeut, 2014, 141(1):32-39.
- [23] Eagan TML, Ueland T, Wagner P, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study [J]. Eur Respir J, 2009, 35(3):540-548.
- [24] Hauptmann M, Schaible UE. Linking microbiota and respiratory disease[J]. FEBS Lett, 2016, 590 (21):3721-3738.
- [25] Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, et al. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan [J]. J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 9 (3):235-242.

(收稿日期:2019-01-07;修回日期:2019-10-18)