

论著·临床研究

基于肺与大肠相表里的肺病患者肠道便菌群特点研究

张良登¹, 冯兴中¹, 姜敏¹, 王占荣¹, 魏玮², 孙晓红², 吴孟晋¹

1.首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038; 2.中国中医科学院望京医院, 北京 100102

摘要:目的 探讨肺病患者与非肺病患者便球杆菌群特点,为肺肠同治提供临床依据。方法 采用横断面调查法,将112例患者分为肺病组47例和非肺病组65例,对患者进行问卷调查,包括一般人口学资料、肺系疾病及病程、非肺系疾病及病程、用药、饮食、睡眠、情志、体力及大便情况。采集粪便标本,行涂片法检测球杆菌比值。结果 肺病组、非肺病组分别脱落3、5例。肺病组球杆比平均值为0.78,非肺病组为0.35,2组比较差异有统计学意义($P=0.041$);肺病组革兰阴性杆菌平均值为56.59%,非肺病组为65.50%,2组比较差异有统计学意义($P=0.040$);肺病组革兰阳性球菌平均值为33.52%,非肺病组为23.80%,2组比较差异有统计学意义($P=0.004$);肺病组革兰阴性杆菌异常型23例,非肺病组44例,2组比较差异有统计学意义($P=0.038$);肺病组纳差21例,非肺病组14例,2组比较差异有统计学意义($P=0.012$);肺病组便秘23例,非肺病组19例,2组比较差异有统计学意义($P=0.044$);肺病组便溏15例,非肺病组9例,2组比较差异有统计学意义($P=0.033$)。结论 肺病患者存在肠道菌群失调,有明显的纳差、便秘、便溏,存在肺肠同病趋势,基于肺与大肠相表里的肺肠同治具有一定临床意义。

关键词:脏腑表里相关;肠道微生态;肺肠同治

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2018.04.005

中图分类号: R256.23 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2018)04-0019-05

Study on Intestinal Flora Feature of Lung Diseases Patients Based on Lung and Large Intestine Being Interior-Exteriorly Related Theory

ZHANG Liang-deng¹, FENG Xing-zhong¹, JIANG Min¹, WANG Zhan-Rong¹,
WEI Wei², SUN Xiao-hong², WU Meng-jin¹

1. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;

2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Abstract: Objective To discuss the stool coccobacillus flora features between lung diseases patients and non-lung diseases patients for confirming homotherapy for the lung and the large intestine ideology based on the lung and large intestine being interior-exteriorly related theory. **Methods** Totally 112 patients were divided into lung diseases group (47 cases) and non-lung diseases group (65 cases) by cross-sectional study. Questionnaire survey for patients was used, including general demographic information, lung diseases and course of disease, non-lung diseases and course of disease, medication, diet, sleep, emotional, physical and stool. Stool specimens were collected and smear method was used to detect the ratio of coccus. **Results** 3 cases were lost in the lung diseases group and 5 cases were lost in the non-lung diseases group. Stool coccobacillus mean proportionality was 0.78 in lung diseases group, and 0.35 in non-lung diseases group, with statistical significance ($P=0.041$). Stool gram negative bacilli mean value was 56.59% in lung diseases group, and 65.50% in non-lung diseases group, with statistical significance ($P=0.040$). Stool gram positive coccus mean value was 33.52% in lung diseases group, and 23.80% in non-lung diseases group, with statistical significance ($P=0.004$). There were 23 cases of stool gram negative bacilli aberrant type in lung diseases group, and 44 cases in non-lung diseases group, with statistical significance ($P=0.038$). There were 21 cases of loss of appetite in lung diseases group, and 14 cases in non-lung diseases group, with statistical significance

通讯作者: 冯兴中, E-mail: fengxz9797@sina.com

($P=0.012$). There were 23 cases of constipation in lung diseases group, and 19 cases in non-lung diseases group, with statistical significance ($P=0.044$). There were 15 cases of loose stool in lung diseases group, and 9 cases in non-lung diseases group, with statistical significance ($P=0.033$). **Conclusion** Lung diseases patients occur to alteration of intestinal flora potentially. And symptoms include loss of appetite, constipation, loose stool, which occur to lung diseases patients significantly, indicating lung and large intestine tend to exist homopathy. It is important to homotherapy for the lung and the large intestine based on the lung and the large intestine being interior-exteriorly related.

Keywords: Zand-fu being interior-exteriorly related; intestinal microecology; homotherapy for the lung and the large intestine

肺居上焦,大肠位于下焦,二者通过经络属上下关联互动,构成脏腑表里相合关系,二者气机调畅对人体状态有重要影响。肺病及肠、肠病及肺、肺肠同治便出于肺与大肠相表里理论,体现了中医的整体论治。当前肺-肠轴观点应和了中医肺与大肠相表里的关系。肺系疾病属中医学“咳嗽”“哮喘”“喘证”“痰饮”“血证”等范畴,肺病患者常见肠腑损伤,表现为气郁肠腑、湿热壅塞、寒邪内阻、气阳不足、阴血亏虚、腑气不通。肺病及肠,肠腑损伤,与肠道菌群紧密相关^[1-3]。肠道菌群微生态是人体阴阳平衡内环境的外在反映,是肺与大肠表里相合的重要构成。肠道微生态影响肺、肠生理病理变化是肺-肠轴观点的重要支撑。目前从中医临证思路整合肠道微生态与肺-肠轴的研究相对欠缺,研究者对粪便标本菌群检查等检验关注较少。本研究基于肺与大肠相表里理论,采用横断面法研究肺系疾病患者便球杆菌比值,探讨肺系疾病患者肠道便菌群特点,为临床肺肠同治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面调查法,选择2016年1月-2017年6月北京世纪坛医院中医科住院患者112例,其中肺病组47例,非肺病组65例。肺病组3例、非肺病组5例因资料收集不全被剔除。参考样本量估算方法^[4],调查所需最小样本量为每组41例。肺病组男性17例,女性27例;年龄39~86岁,平均(63.8 ± 1.8)岁;合并心脑血管疾病、内分泌疾病、消化疾病分别42、32、27例。非肺病组男性23例,女性37例;年龄27~90岁,平均(64.9 ± 1.8)岁;合并心脑血管疾病、内分泌疾病、消化疾病分别55、35、27例。2组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断标准

肺系疾病包括肺炎、支气管炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、肺气肿、肺纤维化、间质性肺病。依据《临

床诊疗指南呼吸病学分册》^[5]、《内科学》^[6]的诊断标准。肺病组患者所患肺系疾病包括以上1种或多种。

非肺系疾病包括心脑血管疾病(冠心病、高血压、陈旧性脑梗死、高脂血症、动脉粥样硬化)、内分泌疾病(糖尿病、甲状腺结节、甲状腺功能减退症)、消化疾病(慢性胃炎、胃食管反流病、脂肪肝)。参照《内科学》^[6]、《神经病学》^[7]制定诊断标准。

1.3 纳入标准

年龄 > 20 岁,性别不限;符合上述诊断标准,无呼吸衰竭指征,非肺系疾病病情平稳;患者对本研究知情,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

便球杆菌比值检查前1周使用抗生素及益生菌者;癌症、肺结核、肠结核、炎症性肠病者;呼吸衰竭及其他系统脏器衰竭者;妊娠期或哺乳期妇女;精神病患者;不愿参加调查或不配合者。

1.5 调查方法与质量控制

采用横断面现场调查法对患者进行问卷调查。具体内容:姓名、性别、年龄等一般人口学资料;肺系疾病及病程、非肺系疾病及病程、用药情况等现病史与既往史;饮食、睡眠、情志、体力及大便情况。判定标准依据《中医诊断学》^[8]。

调查问卷由调查员逐条询问并填写。为确保数据准确,对整个调查进行严格质量控制,包括:统一制定流行病学调查方案,调查员在调查前统一培训,调查中统一标准、统一方法,以减少偏倚;监督、核查调查数据质量;调查问卷回收后逐项核查,剔除不合格问卷^[9]。

1.6 便标本采集与检测方法

患者入院后第2日上午自然排便后,挑取粪便2~3g,盛于无菌粪便采集管中,常规采集1次,30min内采用涂片法进行检测(北京世纪坛医院检验科)。粪便标本经革兰染色观察,油镜镜检,检测优势菌,

球杆比正常值为 $1/3 \sim 1/10$ (即 $0.1 \sim 0.333$)。

1.7 便菌群分型标准

参考文献[10-11],根据革兰阳性球菌比例进行分型。球杆比正常型:典型革兰阳性球菌 $< 33.3\%$ (球杆比 $0.1 \sim 0.333$); 球杆比中间型:典型革兰阳性球菌 $33.3\% \sim 50.0\%$ (球杆比 $0.333 \sim 0.5$); 球杆比异常型:革兰阳性球菌 $> 50\%$ (球杆比 > 0.5); 革兰阴性杆菌异常型:革兰阴性杆菌 $> 50.0\%$; 革兰阳性杆菌异常型:革兰阳性杆菌 $< 68\%$ 。

1.8 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用描述性分析或 t 检验。计数资料采用 Crosstabs 分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组菌群比值特点

肺病组球杆比平均值 $0.78 (3.9/5)$,非肺病组 $0.35 (0.7/2)$,2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.041$)。肺病组革兰阴性杆菌平均值 56.59% ,非肺病组 65.50% ,2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.040$)。肺病组革兰阳性球菌平均值 33.52% ,非肺病组 23.80% ,2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.004$)。肺病组革兰阳性杆菌平均值 9.89% ,非肺病组 10.70% ,2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.738$)。肺病组革兰阳性球菌与革兰阴性杆菌比平均值 $0.86 (4.3/5)$,非肺病组 $0.50 (1/2)$,2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.190$)。详见表 1。

表 1 便球菌与杆菌情况 2 组比较

项目	组别	例数	最大值	最小值	$\bar{x} \pm s$	t 值	P 值
球杆比	肺病组	44	9	0.053	0.78 ± 0.21	2.113	0.041
	非肺病组	60	0.667	0	0.35 ± 0.03		
革兰阴性杆菌/%	肺病组	44	95	10	56.59 ± 2.77	2.114	0.040
	非肺病组	60	100	0	65.50 ± 2.62		
革兰阳性球菌/%	肺病组	44	90	5	33.52 ± 2.85	3.071	0.004
	非肺病组	60	40	0	23.80 ± 1.55		
革兰阳性杆菌/%	肺病组	44	70	0	9.89 ± 2.10	0.337	0.738
	非肺病组	60	100	0	10.70 ± 2.15		
革兰阳性球菌与革兰阴性杆菌比值	肺病组	44	9	0.053	0.86 ± 0.20	1.333	0.190
	非肺病组	60	6	0	0.50 ± 0.10		

2.2 2组便菌群分型特点比较

肺病组球杆比正常型 12 例 (27.3%),非肺病组 28 例 (46.7%),2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.130$)。肺病组球杆比中间型 13 例 (29.5%),非肺病组 14 例 (23.3%),2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.148$)。肺病组球杆比异常型 19 例 (43.2%),非肺病组 18 例 (30%),2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.139$)。肺病组革兰阴性杆菌异常型 23 例 (52.3%),非肺病组 44 例 (73.3%),2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.038$)。肺病组革兰阳性杆菌异常型 43 例 (97.7%),非肺病组 59 例 (98.3%),2组比较差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。肺病组便含真菌孢子 6 例,非肺病组 2 例,2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.068$)。

2.3 2组症状特点比较

肺病组纳差 21 例 (47.7%),非肺病组 14 例 (23.3%),2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.012$)。肺病组乏力 37 例 (84.1%),非肺病组 46 例 (76.7%),

2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.460$)。肺病组失眠 28 例 (63.6%),非肺病组 31 例 (51.7%),2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.237$)。肺病组便秘 23 例 (52.3%),非肺病组 19 例 (31.7%),2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.044$)。肺病组便溏 15 例 (34.1%),非肺病组 9 例 (15%),2组比较差异有统计学意义 ($P = 0.033$)。肺病组情志焦虑或抑郁 16 例 (36.4%),非肺病组 19 例 (31.7%),2组比较差异无统计学意义 ($P = 0.677$)。

3 讨论

肺-肠轴系指肠道与肺之间在生理病理上存在直接或间接的互动关系体系,由肠道菌群所影响的肺-肠轴功能机制逐渐被揭示^[12-13]。肠道菌群是一个复杂的微生态系统,由于微生物菌是人体免疫系统发育与稳态的关键,故肠道菌群与人体免疫系统相互作用,进而与肺紧密关联^[14]。肠道菌群结构或功能的失调,能引起呼吸道和肠道免疫应答反应,导致肺病发生。慢性肠病或慢性肺病恶化的重要特点之一是菌群微

生态系统失衡与调控异常^[15-16]。目前临床对于肠道菌群失调最常见的检测方法之一是粪便找优势菌,球杆菌比正常值为 1.3~1.10。有研究选取腹泻患儿 118 例,以健康儿童 80 例为对照组,采集粪便涂片镜检细菌球杆菌比,结果腹泻组球杆菌比为 3.7~8.2,对照组为 1.9~3.7,2 组比较差异有统计学意义,提示腹泻患儿存在明显肠道菌群失调^[17]。行涂片法对 423 份粪便标本查球杆菌比,结果肠道菌群正常型、中间型和异常型分别为 34.72%、13.89%和 50.69%;行培养法发现培养阳性以真菌为主,其主要诊断为胃肠炎、血液病、肺部感染^[10]。有研究将 60 例脾虚型腹泻患儿分为治疗组和对照组各 30 例,治疗组予运脾止泻汤,对照组予蒙脱石散,以健康儿童 30 例为正常组,结果治疗前治疗组和对照组便涂片球杆菌比 2.8~8.2,正常组球杆菌比 1.9~3.7,治疗后治疗组和对照组球杆菌比比较差异有统计学意义,提示运脾止泻汤对肠道菌群失调具有调治作用^[18]。有研究建立大鼠肺病模型与肠病模型,当肺病时,肺肠之间的部分菌群出现同步规律变化;当肠病时,部分肺肠菌群亦出现同步规律变化。提示从微生态菌群角度可阐明肺病及肠与肠病及肺的病证转化特点^[19]。

肠道微生态菌群介导调控的肺-肠轴是肺与大肠相表里理论内涵的现代阐释。肺气以降为和,大肠以通为用,肺与大肠通降相合,顺应气化。肠道菌群作为肺与大肠表里相合的微观指征,对于临证具有重要的指导意义。本研究中肺病组与非肺病组便球杆菌差异有统计学意义,肺病组便球杆菌比值异常,非肺病组球杆菌比正常,提示肺病组患者出现明显的肠道菌群失调,与肺和大肠表里相关的理论相符,即肺病及肠,肠病亦可及肺,肺与大肠相互影响,相互为用。但肺病组与非肺病组球杆菌比正常型的患者例数比较差异无统计学意义,可能与纳入病例数较少有关。肺病组与非肺病组革兰阴性杆菌比较差异有统计学意义,两者均 > 50.0%,提示两者肠道菌群存在明显异常型革兰阴性杆菌。其中肺病组革兰阴性杆菌异常型占 52.3%,非肺病组革兰阴性杆菌异常型占 73.3%,提示非肺病组患者革兰阴性杆菌异常型病例数多于肺病组。肺病组与非肺病组革兰阳性球菌比较差异有统计学意义,其中肺病组革兰阳性球菌为 33.3%~50.0%,属中间型,而非肺病组属正常型,提示肺病组患者肠道菌群存在明显趋向异常的革兰阳性球菌。

本研究肺病组纳差症状较非肺病组明显,提示肺系疾病对患者饮食有显著影响,可能导致营养不均衡,患者体质及免疫力下降。肺病组患者出现明显的

肠道菌群失调,引起消化吸收不良,故影响食欲。脾胃居于中州,水谷入于胃腑,脾脏运化转输精微,为气血生化之源,乃后天之本。肺病组患者纳差明显,皆因肺肠同病,伤及脾胃,中焦升降枢机失常,以致水谷受纳运化减少,乏于资养。肺属金,脾属土,土生金乃母子关系,子病及母,从而影响水谷摄入。肺病组便秘、便溏症状较非肺病组明显,提示肺病组患者肠道菌群失调容易引起大便性状、习惯等异常。大肠为传导之官,变化出焉,肺病及肠,则肠腑传导糟粕异常,表现为大便干结、大便稀溏、排便困难无力,甚至脱肛等。《医碥》指出:“肺主气,肺与大肠为表里,气秘治在肺。”临床上肠道菌群失调典型表现有便秘、消化不良、腹泻、腹胀、腹痛等脾胃病症状,不典型症状则反映在肺系,如慢性支气管炎患者咳嗽、咳痰加重,哮喘患者出现反复发热、皮疹等。对便秘而言,燥秘见大便干结难下,状如羊屎,数日一行,由于肺失清肃,津液不能下达,大肠失于濡润,传导失常所致。虚秘见排便无力,大便困难,便无燥结,乃因肺气虚弱不足,推动乏力,大肠传导无力所致。大肠腑气不通,传导不利,一则肺气壅塞而不能下降,可见胸闷、喘憋、咳嗽、呼吸困难等;一则糟粕不能及时排泄,可见腹胀、腹痛、胸脘痞痞、夜寐不安等。大肠传导过度,腑气通行过快,气津俱损,肺卫亏虚,下症见腹泻、未消化便、肛门坠胀等,上症见乏力、易感外邪、发热、汗出等。《灵枢·四时气》云:“腹中常鸣,气上冲胸,喘不能久立,邪在大肠。”故阴病治阳,阳病治阴,上病治下,下病治上,方随法出,经方时方均可选用。肺病治肠,肠病治肺,肺肠同治,可针药结合。

肠道菌群微生态从肠道菌群与炎症免疫系统交叉的突破进展,催生了肺-肠轴学说,印证中医肺与大肠相表里理论。本研究将患者分为肺病组与非肺病组,分析便球杆菌特点,从整体水平检测肠道菌群,明确了肺病患者存在明显菌群失调趋势。同时,肺病患者出现明显纳差、便秘、便溏,表明肺肠同病的趋势与特点,针对肺系疾病患者需考虑肺肠同治,做到未病先防,既病防变,瘥后防复。明确了肺肠同治的思路,应进一步践行治未病思想。今后将进一步开展免疫学机制研究及大样本临床试验,以深入肺-肠轴的中医脏腑表里研究,促进肺肠同治思路临床运用。

参考文献:

- [1] 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.

- [2] 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”[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1492-1495.
- [3] SELBER-HNATI W S, RUKUNDO B, AHMADI M, et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease[J]. Front Microbiol, 2017,8:1265.
- [4] 吴圣贤,王成祥.临床研究样本含量计算[M].北京:人民卫生出版社,2008:79-80.
- [5] 中华医学会.临床诊疗指南呼吸病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2014:6-107.
- [6] 葛均波,徐永建.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2014:13-795.
- [7] 吴江,贾建平.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2016:150-230.
- [8] 邓铁涛.中医诊断学[M].上海:上海科学技术出版社,1991:9-90.
- [9] 张良登,魏玮,孙晓红,等.非酒精性脂肪肝中医病-体-证横断面调查[J].世界华人消化杂志,2015,23(33):5296-5302.
- [10] 邓芝云,冯强生,宋月娟.我院2012~2015年住院患者肠道菌群失调及其临床诊断分析[J].西北国防医学杂志,2015,36(10):660-663.
- [11] 熊德鑫,伍丽萍.注意菌群失调检测的方法[J].中华医学杂志,2005,85(39):2746-2748.
- [12] HE Y, WEN Q, YAO F, et al. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications[J]. Crit Rev Microbiol, 2017,43(1):81-95.
- [13] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol,2017,15(1):55-63.
- [14] SHUKLA S D, BUDDEN K F, NEAL R, et al. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung[J]. Clin Transl Immunology,2017,6(3):e133.
- [15] TAMBURINI S, CLEMENTE J C. Gut microbiota: Neonatal gut microbiota induces lung immunity against pneumonia[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2017,14(5):263-264.
- [16] MARSLAND B J, TROMPETTE A, GOLLWITZER E S. The gut-lung axis in respiratory disease[J]. Ann Am Thorac Soc,2015,12(Suppl 2):S150-S156.
- [17] 邢志广,周伟强,沈琪琳,等.菌群失调患儿腹泻标本细菌学及pH值和球杆菌比变化的临床意义[J].中国妇幼保健,2007,22(32):4572-4574.
- [18] 王静,梁山玉,杨燕.运脾止泻汤对脾虚型迁延性腹泻患儿肠道菌群调整作用的临床研究[J].河北中医,2016,38(10):1474-1478.
- [19] 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].中医临床杂志,2014,26(9):881-884.

(收稿日期:2017-08-19)

(修回日期:2017-10-29;编辑:季巍巍)

开放科学(资源服务)标识码(OSID)
内含全文PDF和增强文件

