

“肠 - 肺轴”与“肺与大肠相表里”理论在支气管哮喘中的关联机制研究进展

于恩泽¹, 秦 芸¹, 李竹英^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年9月27日; 录用日期: 2025年10月21日; 发布日期: 2025年10月28日

摘 要

支气管哮喘(Bronchial Asthma)是一种复杂的异质性慢性气道疾病, 以持续性炎症和气道高反应性为特征。作为黏膜免疫系统的关键概念, “肠 - 肺轴”(Gut-Lung Axis)已成为近年来生命科学与医学研究的前沿领域。该理论揭示了肠道微生物群落通过免疫、代谢、神经及内分泌途径与远端肺部进行精密双向通讯, 深刻影响着肺部免疫稳态与疾病进程。现代医学“肠 - 肺轴”理论的提出, 为中医学数千年前提出的“肺与大肠相表里”这一经典理论提供了现代科学的佐证, 二者在核心思想上高度契合。现代微生物组学为古老中医理论提供了坚实的生物学语言和机制支撑, 而中医的整体观、辨证观及丰富的临床经验则为靶向“肠 - 肺轴”的哮喘个体化防治策略提供了独特思路和巨大潜力, 其交汇融合有望推动中西医结合在该领域走向更深层次和更广维度。本研究旨在系统综述“肠 - 肺轴”在支气管哮喘疾病发生发展中的最新机制研究进展, 重点阐释肠道菌群紊乱、微生物代谢产物(如短链脂肪酸、色氨酸代谢物、胆汁酸)、免疫细胞迁移等在哮喘Th2/Th17免疫偏移、上皮屏障损伤中的作用。并且在此基础上, 深度融通中西医视角, 从理论内涵、临床表征及临床实践多个层面, 剖析“肠 - 肺轴”与“肺与大肠相表里”理论的关联性与互释性。

关键词

肠 - 肺轴, 肺与大肠相表里, 支气管哮喘, 肠道微生物, 免疫调节, 中西医结合

“Gut-Lung Axis” and “Exterior-Interior Relationship between the Lung and the Large Intestine”: Advances in Their Associative Mechanisms in Bronchial Asthma

Enze Yu¹, Yun Qin¹, Zhuying Li^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 于恩泽, 秦芸, 李竹英. “肠-肺轴”与“肺与大肠相表里”理论在支气管哮喘中的关联机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2547-2555. DOI: 10.12677/acm.2025.15103042

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang²Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: September 27, 2025; accepted: October 21, 2025; published: October 28, 2025

Abstract

Bronchial asthma is a complex and heterogeneous chronic airway disease characterized by persistent inflammation and airway hyperresponsiveness. The “gut-lung axis” (GLA), a key concept in mucosal immunology, has emerged as a cutting-edge field of research in life sciences and medicine in recent years. This theory elucidates that the gut microbiota engages in sophisticated bidirectional communication with the distal lungs via immune, metabolic, neural, and endocrine pathways, profoundly influencing pulmonary immune homeostasis and disease progression. The emergence of the modern “gut-lung axis” theory provides scientific substantiation for the ancient doctrine of “exterior-interior relationship between the lung and the large intestine” in Traditional Chinese Medicine (TCM), with both sharing a remarkable congruence in their core principles. Modern microbiome research offers a solid biological language and mechanistic foundation for this ancient TCM theory, while the holistic and syndrome-differentiation perspectives of TCM, along with its rich clinical experience, provide unique insights and considerable potential for developing personalized prevention and treatment strategies targeting the “gut-lung axis” in asthma. The integration of these two paradigms is poised to advance integrated Chinese and Western medicine to deeper and broader dimensions in this field. This study aims to systematically review recent advances in the mechanistic understanding of the role of the “gut-lung axis” in the pathogenesis and development of bronchial asthma. It will focus on elucidating the roles of gut microbiota dysbiosis, microbial metabolites (such as short-chain fatty acids, tryptophan metabolites, bile acids), and immune cell migration in driving Th2/Th17 immune bias and impairing epithelial barrier function in asthma. Furthermore, based on this foundation, it seeks to thoroughly integrate perspectives from both Chinese and Western medicine, analyzing the correlations and mutual interpretations between the “gut-lung axis” theory and the TCM theory of “exterior-interior relationship between the lung and the large intestine” across theoretical, clinical, and practical levels.

Keywords

Gut-Lung Axis, Exterior-Interior Relationship between the Lung and the Large Intestine, Bronchial Asthma, Gut Microbiota, Immune Regulation, Integrated Traditional and Western Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

目前, 全球支气管哮喘患者数已超过 3 亿。尽管在降低死亡率和伤残率方面已取得显著进展, 但伴随人口老龄化的加剧仍使发展中国家的公共卫生系统面临巨大挑战[1]。以吸入性糖皮质激素(ICS)和长效 β_2 受体激动剂(LABA)为核心的阶梯式治疗方案已成熟应用于哮喘患者的病情控制, 但仍有部分患者表现为激素抵抗、治疗无效或反复发作, 称为难治性哮喘(difficult-to-treat asthma) [2], 其管理是临床面临的巨大难题。此外, 长期乃至终身用药带来的经济负担和潜在副作用也不容忽视。因此, 深入探索哮喘发

病的新机制、寻找新的干预靶点至关重要。

中医学将哮喘归属于“哮病”“喘证”范畴,认为其基本病机为“伏痰”隐伏于肺,成为“夙根”,复因外邪、饮食、情志等诱因引动而触发,导致肺气宣降失常,痰随气升,气因痰阻,壅塞气道而喘促痰鸣[3]。在中医藏象理论体系中,“肺与大肠相表里”是一个历经千年临床实践检验的核心理论,最早源于《黄帝内经·灵枢·本输》篇[4]:“肺合大肠,大肠者,传导之腑。”该理论不仅阐述了肺与大肠在经络上的相互络属关系,更强调了二者在生理功能上的协同(肺气肃降助大肠传导,大肠传导有度助肺气宣降)和病理变化上的相互影响(肺病及肠,肠病及肺)。基于此理论,中医临床上常采用“通腑泻热法”治疗哮喘急性发作(如宣白承气汤)和“培土生金法”预防缓解期哮喘患者的复发(如六君子汤)[5]。然而,其科学内涵长期以来主要停留于哲学思辨和临床经验总结层面,缺乏被现代科学语言所阐释的生物学基础。

随着宏基因组学、代谢组学及生物信息学技术的飞速发展,人类对共生微生物,尤其是肠道微生物群(Gut Microbiota)的认识发生了革命性变化。肠道菌群被视为一个不可或缺的“虚拟器官”,广泛参与宿主的营养、代谢、免疫和神经调节[6]。在此背景下,“肠-肺轴”的概念被明确提出并迅速成为研究热点。它指肠道与肺部之间存在着一个精密且动态的双向通讯网络,肠道微生物的组成和功能状态可以通过多种机制远程调控肺部的免疫炎症反应,反之,肺部炎症也能影响肠道环境[7]。研究表明,生命早期肠道菌群的建立和演替对免疫系统的教育和成熟至关重要,其紊乱与哮喘、过敏等免疫性疾病的发生风险密切相关[8]。

本研究旨在立足国内外最新研究进展,系统梳理“肠-肺轴”在支气管哮喘中的具体作用机制,并以此为桥梁,深入探讨其与“肺与大肠相表里”中医理论的深刻关联。通过促进中西医在此领域的深度对话与融合,不仅能为中医理论的现代化和国际化提供强有力的科学证据,更能为支气管哮喘的防治开辟全新的、具有巨大潜力的中西医结合干预策略。

2. “肠-肺轴”在支气管哮喘中的现代生物学机制

2.1. 生命早期肠道菌群定植：哮喘风险的关键窗口期

生命早期,特别是出生后至3岁,是肠道菌群定植、演替和免疫系统发育成熟的“关键窗口期”(Critical Window)[9]。这一时期的环境暴露对个体长期健康,特别是过敏和哮喘易感性,具有决定性影响。基于“卫生假说”的扩展,多项大型出生队列研究(如CHILD、COPSAC等)证实,剖宫产、早期抗生素暴露、配方奶粉喂养、缺乏兄弟姐妹或宠物接触等因素,会破坏肠道菌群的正常建立,导致多样性降低、菌群结构失调,显著增加儿童期哮喘和过敏的风险[10]-[12]。

Arrieta等人的研究[13]发现,在未来发生哮喘的高危婴儿3月龄时的肠道菌群中,四种特定细菌(*Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Rothia*)的丰度显著降低。将这种“菌群失调”模式移植给无菌小鼠,可加剧其气道炎症,而补充这四种细菌则能起到保护作用。最新研究进一步细化到菌株水平,发现特定益生菌株(如 *Lactobacillus rhamnosus* GG、*Bifidobacterium infantis*)的定植与Th1/Treg免疫优势的形成和哮喘风险降低相关[14][15]。这些研究将抽象的“卫生假说”具体化为可测量的微生物指标,确立了早期肠道菌群紊乱是哮喘发病的上游驱动因素。

2.2. 免疫调节的核心通路：从Th2/Th17极化到Treg细胞功能

肠道菌群通过调节宿主免疫系统的平衡,深度参与肺部免疫环境的塑造。其核心机制在于纠正哮喘特征性的Th2/Th17型免疫偏移,并强化调节性免疫[16]。

哮喘的免疫特征主要表现为Th2细胞及其相关细胞因子(如IL-4、IL-5和IL-13)所驱动的嗜酸性粒细胞炎症,部分亚型则涉及Th17细胞及IL-17介导的中性粒细胞炎症[17]。肠道菌群及其代谢产物能够通

过训练树突状细胞(DC), 使其倾向于诱导 Th1 型免疫应答(如分泌 IFN- γ), 从而间接抑制 Th2 优势[18]。此外, 菌群代谢物如短链脂肪酸(SCFAs)能直接抑制 Th2 细胞分化[19]。

调节性 T 细胞(Treg)的诱导与功能强化被认为是“肠-肺轴”发挥保护作用的重要机制[20]。Treg 细胞通过表达转录因子 Foxp3, 分泌 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子, 发挥免疫耐受维持与过度炎症抑制的关键调控作用, 被视为免疫系统的“刹车”。日本学者 Atarashi 等人[21]发现, 梭菌簇(*Clostridia clusters*) IV、XIVa 和 XVIII 中的特定菌株能够有效诱导结肠 Treg 细胞的生成。这些肠道来源的 Treg 细胞不仅维持肠道局部稳态, 还可以通过循环系统迁移至肺部等远端器官, 发挥“旁观者抑制”(bystander suppression)效应, 抑制气道炎症[22][23]。一项研究[24]发现, 一种特定的嗜粘蛋白——阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)也能通过增强 Treg 功能来改善过敏性气道炎症。

2.3. 微生物代谢产物：远程调控肺部的“信使”

“肠-肺轴”的远程调控效应主要由肠道菌群发酵膳食纤维等底物所产生的大量代谢产物介导, 其中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为核心信使分子发挥关键作用。SCFAs 主要包括乙酸盐(Acetate)、丙酸盐(Propionate)和丁酸盐(Butyrate), 是研究最深入的菌群代谢物, 其作用机制涉及多途径共同调控。

表观遗传调控: 丁酸盐作为一种强效的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi), 可通过抑制 HDAC 活性, 增强 Foxp3 基因位点的组蛋白乙酰化水平, 进而促进调节 Treg 的分化并增强其功能稳定性[25]。

G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激动: SCFAs 可通过激活 G 蛋白偶联受体家族成员(包括 GPR41、GPR43 和 GPR109a 等), 调控多种免疫细胞的生物学功能。具体而言, 中性粒细胞表面的 GPR43 被激活后, 可抑制其趋化运动与细胞活化; 而在肺上皮细胞或巨噬细胞中, SCFAs 通过作用于相应 GPCRs, 能够减少促炎因子释放, 并增强上皮屏障的完整性[26]。

直接影响气道: SCFAs 能进入血液循环, 到达肺部。动物实验表明[27], 口服或吸入 SCFAs 可直接降低气道高反应性(AHR), 减少肺部嗜酸性粒细胞浸润。一项人群队列研究[28]显示, 孕妇孕期高纤维饮食(SCFAs 来源)与子代儿童期哮喘风险降低相关, 且其保护效应与婴儿粪便中 SCFAs 水平及 Treg 细胞频率呈正相关。

色氨酸(Tryptophan)代谢物: 色氨酸可通过宿主酶代谢为犬尿氨酸(Kynurenine), 或经菌群酶(如吲哚胺 2,3-双加氧酶 IDO1)代谢为一系列活性物质, 如吲哚衍生物(Indoles)、吲哚丙酸(IPA)等。这些代谢物主要通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)发挥作用。AhR 的激活对维持上皮屏障完整性、促进 IL-22 产生、调节 Th17/Treg 平衡至关重要。菌群来源的 AhR 配体缺失与肠道屏障破坏和肺部炎症加剧相关[29]。最新研究发现, 补充特定色氨酸代谢物或 AhR 激动剂可显著减轻实验性哮喘[30]。

胆汁酸(Bile Acids): 初级胆汁酸在肠道内经菌群作用转化为次级胆汁酸(如石胆酸 LCA、脱氧胆酸 DCA)。次级胆汁酸不仅是消化液成分, 也是重要的信号分子, 可通过激活法尼醇 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (TGR5)来调节免疫和炎症[31]。研究发现, FXR 的激活具有抗炎作用, 而哮喘患者可能存在胆汁酸代谢紊乱[32]。调控胆汁酸——FXR 轴已成为一个新的潜在治疗方向。

2.4. 其他机制：屏障功能、“肠漏”与系统炎症

肠道菌群紊乱可导致肠道上皮屏障损伤, 紧密连接蛋白(如 ZO-1, Occludin)表达下调, 引发“肠漏”(Leaky Gut)。这使得肠道内的内毒素(如脂多糖 LPS)、菌群碎片及其他促炎物质得以易位进入门静脉循环和全身循环, 触发低程度的系统性炎症(Systemic Inflammation)。这些循环中的炎症介质(如 LPS, TNF- α)可以到达肺部, 激活肺泡巨噬细胞和上皮细胞, 降低其免疫阈值, 加剧气道炎症和高反应性[33]。因此, 维护肠道屏障完整性是“肠-肺轴”发挥保护作用的基础环节。

2.5. 肺部对肠道的影响：轴的双向性

“肠-肺轴”是双向的。肺部炎症(如病毒感染、过敏原暴露)同样能影响肠道环境。其机制可能包括：全身炎症波及肠道；应激反应导致自主神经系统活动改变，影响肠道蠕动和通透性；炎症导致进食和行为改变，间接影响菌群[34]。这在一定程度上解释了临床上哮喘急性发作时常伴有胃肠道症状的现象。

3. “肺与大肠相表里”理论的中医内涵与临床实践

3.1. 理论溯源与多维内涵

“肺与大肠相表里”理论源于《黄帝内经》，其关联基础可从经络络属、气机升降及津液代谢多个维度加以理解[34]。

在经络络属方面，手太阴肺经属肺络大肠，手阳明大肠经属大肠络肺，两条经脉借其属络关系构成阴阳表里相配。

在气机升降方面，肺主宣发肃降，大肠主传导糟粕，肺气肃降有助于布散津液至大肠，使其濡润而传导有力，大肠传导通畅、腑气下行则有利于肺气肃降及呼吸平稳，二者在气机调控上相辅相成，共同维持“上窍通利，下窍通畅”的生理状态。

在津液代谢方面，肺主通调水道，为水之上源，大肠主津而能吸收水液，肺布津液以濡养大肠可防大便干结，大肠吸收水分则助津液布散。病理情况下，肺热壅盛灼伤津液可致大肠津亏便秘，即“肺病及肠”；反之大肠实热耗伤津液，亦可引起肺津亏损、宣降失常而发生咳喘，此为“肠病及肺”。

3.2. 临床实践的印证与应用

该理论历经千年临床实践检验，在哮喘的防治中展现出显著的有效性与科学性，其应用已从单纯的口服方药延伸至多种给药途径和干预策略。

在临床表象对应上，大量哮喘患者，特别是在急性发作期，常伴有腹胀、便秘、食欲不振等胃肠道症状[35]。现代医学研究证实部分哮喘患者存在显著的肠道菌群紊乱(如厚壁菌门/拟杆菌门比例失衡)、肠道黏膜屏障损伤及通透性增加(即“肠漏”现象)[36]。这从微观层面揭示了“肺病及肠”的病理生物学基础，表明肺部疾病可远程影响肠道功能与微生态。

在疾病治疗上，该理论指导下的临床实践取得了显著成效，并不断发展创新。其中通腑攻下法适用于痰热壅肺、腑气不通的哮喘实证，临床表现包括喘促气粗、痰黄粘稠、腹胀便秘、舌红苔黄腻等。代表方剂如《温病条辨》的宣白承气汤，其为宣肺与通腑并用的典范。现代临床应用已不限于口服给药，对于急重证候，可采用中药保留灌肠或结肠透析的方式给予大黄、芒硝等泻下成分，能更快速、直接地清除肠道内积存的毒素和炎性介质，减轻全身炎症负荷，从而缓解气道壅塞。研究表明[37]，大黄等药不仅能刺激肠道蠕动，更能调节肠道菌群结构、抑制 NF- κ B 等炎症通路，实现“通腑以泻肺热”的现代药理效应。

培土生金法则针对缓解期脾肺气虚之证，临床表现为气短乏力、食少便溏、反复感冒等。中医学认为“脾为生痰之源，肺为贮痰之器”，健脾益气乃杜绝生痰之源、预防复发之根本。除口服六君子汤、参苓白术散等经典方剂健脾益气、燥湿化痰外，现代中医还融合了穴位贴敷与艾灸等外治法。常选用脾俞、胃俞、足三里、肺俞等穴位，通过刺激经络穴位，调理脾胃功能，增强机体免疫力，体现了“内外同治”的理念[38]。从现代科学视角看，这与通过营养支持、菌群调节(益生元/益生菌疗法)及神经-免疫调节来改善全身及肺部免疫状态的策略高度契合。

近年来，除内服方药外，一些具有宣肺平喘、化痰止咳、解痉通络功效的中药(如麻黄、苦杏仁、浙贝母、地龙等)已被开发为雾化吸入制剂[39]，直接作用于气道局部，迅速缓解支气管痉挛。这种给药方

式避免了肝脏首过效应,同时减少了口服给药对胃肠道的刺激,尤其适用于重症或口服困难的患者,可能为哮喘的治疗提供新方案。

4. “肠-肺轴”与“肺与大肠相表里”理论的互释

“肠-肺轴”的最新研究成果为科学解读“肺与大肠相表里”这一抽象哲学理论提供了金标准的生物学语言和分子机制,实现了古老智慧与现代科学的对话与互释。

在理论内涵层面,中医“大肠”的功能远超出解剖学上的“传导之官”,其“主津”“生津”及与全身气机相关的功能,与现代“肠道微生态系统”的概念外延高度重叠。这个生态系统包括微生物群落、其代谢活动及与宿主肠上皮/免疫系统的复杂互作,共同维持着内环境的稳定。中医理论整体、定性的方式概括了这一点,现代科学则将其清晰地解构为菌群、代谢物、免疫细胞等具体要素。

在关系模型层面,中医用“表里”这一哲学概念形容肺与大肠之间内在的、密不可分的双向联系和影响。现代医学用“轴”这一科学概念,精准地描述了肠道与肺部之间通过免疫、代谢、神经途径进行的双向通讯。二者在哲学思辨和科学实证两个层面达到了高度的统一和互补。

在治疗机制的现代诠释方面,通腑法中所使用的大黄、芒硝等泻下类中药可能通过多重途径发挥治疗作用,包括:① 刺激肠道剧烈蠕动,快速改变肠道内环境、氧化还原状态和菌群结构;② 通过“泻下”作用清除肠道内积存的内毒素、致病菌及炎性介质,减少其吸收入血;③ 含有的蒽醌类成分本身具有抗炎、抑制 NF- κ B 通路的作用[40]。此外,与某些 SCFAs 相类似,这些药物能调节 Th17/Treg 平衡[41]。这些效应共同切断了“肠漏-系统炎症-气道炎症”的恶性循环,从而实现了“通腑以泻肺热”“上病下取”治法起效迅速的临床特点。

另一方面,培土生金法所采用的党参、黄芪、白术、茯苓等健脾益气中药,多富含多糖、寡糖等成分[42]。其作用类似于益生元(Prebiotics)或菌群调节剂。它们可能通过:① 选择性促进肠道中有益菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)的生长,提高菌群多样性;② 增强肠道上皮屏障功能,增加紧密连接蛋白表达;③ 间接促进 SCFAs、吲哚等有益代谢物的产生。这些变化系统性地增强了机体的免疫调节功能(如 Treg 细胞活化),纠正了 Th2 免疫偏移,从而达到了“健脾益肺”“扶正固本”、控制慢性炎症和预防复发的长远目的。研究表明,四君子汤、参苓白术散等方能显著改善菌群结构,其疗效与菌群调节密切相关[43][44]。

5. 讨论与展望

现代医学“肠-肺轴”的研究与中医学“肺与大肠相表里”理论虽源于不同的文化背景和认知体系,却在支气管哮喘的病理生理认知上呈现出深刻的、多维度的共识与交融。“肠-肺轴”从微生物-免疫-代谢的微观层面,为古老的中医理论提供了令人信服的、现代化的生物学阐释,赋予了其崭新的时代内涵和科学价值。与此同时,中医理论的整体观、动态平衡观以及基于此的丰富临床经验,又为“肠-肺轴”研究提供了宏观的指导思想和独特的干预手段,避免了“唯菌群论”的机械还原论局限。

为推动该领域的创新,未来研究应致力于验证若干由中西医理论交融所催生的具体科学假说。例如,针对肺脾气虚证哮喘,中药复方参苓白术散的疗效机制,可能在于其富含的多糖类成分可作为特异性益生元,富集肠道丁酸盐产生菌(如 *Faecalibacterium prausnitzii*),通过增加循环丁酸盐水平,促进肺部 Treg 分化与功能,进而抑制 Th2 优势免疫应答。针对痰热壅肺证,宣白承气汤可能通过调节肠道菌群-胆汁酸代谢轴,影响肺组织 3 型天然淋巴细胞(ILC2s)的活性,从而缓解气道高反应性。此外,菌群移植(FMT)作为“从肠治肺”的干预极简模型[45],其疗效可能取决于供体菌群特征与受体中医证型的匹配度,证候匹配或可成为预测 FMT 治疗哮喘应答情况的关键生物标志。

上述假说的验证,需依托无菌动物、菌群移植及代谢组学等前沿技术,旨在系统解析中医药通过“肠-

肺轴”多靶点、多层次调控免疫稳态的规律，进而揭示“君臣佐使”配伍原则在微生态层面的科学内涵。最终，通过设计严谨的多中心随机对照试验，评估基于这些新机制所衍生的个体化中西医结合疗法，将为哮喘的防治提供更丰富、有效且安全的策略。

6. 局限与挑战

尽管“肠-肺轴”理论与“肺与大肠相表里”理论展现出良好的对话空间，但当前中西医结合研究仍面临诸多重要局限与挑战。

首要挑战源于中西医理论体系存在根本差异。现代医学追求线性的因果机制与客观的生物标志物，而中医则强调整体功能的动态平衡与司外揣内的诊法。这种差异导致中医“证候”的概念难以被现代科学语言完全诠释与标准化。尽管研究者试图寻找证候相关的微生物组或代谢组特征，但证候诊断本身仍高度依赖医师的主观经验，缺乏可量化、普适的客观金标准，这直接影响了研究对象的同质性、结果的可靠性与结论的外推性。

其次，现有实验模型在模拟人体复杂系统方面存在固有局限。目前“肠-肺轴”相关研究多采用小鼠、大鼠等动物构建哮喘模型(如OVA致敏激发模型)，并通过中医药干预观察肠道菌群与肺部炎症的变化，但这些动物模型无法完全模拟人体的病理生理特征。同时，现有动物模型多基于西医病理机制构建，难以准确模拟中医特定证候表现，同样限制了从动物实验到临床转化的外推效力。

现有临床证据质量不高使得中西医结合干预策略的有效性与安全性缺乏可靠支撑。现有证据多来自小样本单中心研究，缺乏大规模、多中心、长期随访的高质量数据，难以形成高级别循证医学证据。亟需开展高质量随机对照试验，系统评价基于辨证论治的个体化中药方案、特定益生元/益生菌制剂以及中西医结合疗法在哮喘不同病程阶段的应用价值。

最后，中药复杂体系的作用机制解析仍是重大科学难题。中药成分复杂，其在体内的代谢过程、与宿主及肠道菌群的三方相互作用网络远未明晰。如何从复杂的化学成分中辨识出关键有效组分，并阐明其通过调控菌群-宿主互作发挥疗效的整合机制，是未来研究需要攻克的核心瓶颈。突破这些局限，有赖于跨学科的深度协作与方法学的创新。

参考文献

- [1] Wang, Z., Li, Y., Gao, Y., Fu, Y., Lin, J., Lei, X., *et al.* (2023) Global, Regional, and National Burden of Asthma and Its Attributable Risk Factors from 1990 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02475-6>
- [2] Kankaanranta, H. and Nwaru, B.I. (2025) Beyond the Airways in Difficult-To-Treat Asthma: Multimorbidity as the Rule, Not the Exception. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 775-776. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(25\)00170-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(25)00170-5)
- [3] 鲍梦婕, 喻强强, 叶超, 等. 基于“伏邪”理论探讨国医大师洪广祥教授治疗哮喘经验[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(10): 1953-1958.
- [4] 董亚伟, 朱中博, 杨帆, 等. 基于“肺合大肠”理论探讨肺纤维化中医病机[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 19-23.
- [5] 张维, 史捷, 谭曦舒, 等. 基于“肺肠合治法”探讨中医调控肠道菌群治疗哮喘的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 307-314.
- [6] Liu, W., Wang, L., Ou, J., Peng, D., Zhang, Y., Chen, W., *et al.* (2025) Gut Microbiota Metabolites and Chronic Diseases: Interactions, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3752. <https://doi.org/10.3390/ijms26083752>
- [7] Budden, K.F., Gellatly, S.L., Wood, D.L.A., Cooper, M.A., Morrison, M., Hugenholtz, P., *et al.* (2016) Emerging Pathogenic Links between Microbiota and the Gut-lung Axis. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- [8] Gensollen, T., Iyer, S.S., Kasper, D.L. and Blumberg, R.S. (2016) How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes

- the Immune System. *Science*, **352**, 539-544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- [9] 刘奔, 陈琳双, 余正杰, 等. 生命早期肠道菌群的形成及影响因素[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(3): 358-363.
- [10] Patrick, D.M., Sbihi, H., Dai, D.L.Y., Al Mamun, A., Rasali, D., Rose, C., *et al.* (2020) Decreasing Antibiotic Use, the Gut Microbiota, and Asthma Incidence in Children: Evidence from Population-Based and Prospective Cohort Studies. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 1094-1105. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30052-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30052-7)
- [11] Depner, M., Taft, D.H., Kirjavainen, P.V., Kalanetra, K.M., Karvonen, A.M., Peschel, S., *et al.* (2020) Maturation of the Gut Microbiome during the First Year of Life Contributes to the Protective Farm Effect on Childhood Asthma. *Nature Medicine*, **26**, 1766-1775. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
- [12] 崔天怡, 刘佳蕊, 吕彬, 等. 肠道菌群及免疫调节与儿童哮喘关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 1021-1026.
- [13] Arrieta, M., Stiemsma, L.T., Dimitriu, P.A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., *et al.* (2015) Early Infancy Microbial and Metabolic Alterations Affect Risk of Childhood Asthma. *Science Translational Medicine*, **7**, 307ra152. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
- [14] Si, W., Zhao, X., Li, R., Li, Y., Ma, C., Zhao, X., *et al.* (2025) *Lactobacillus rhamnosus* GG Induces Sting-Dependent IL-10 in Intestinal Monocytes and Alleviates Inflammatory Colitis in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e174910. <https://doi.org/10.1172/jci174910>
- [15] Mennini, M., Dahdah, L., Artesani, M.C., Fiocchi, A. and Martelli, A. (2017) Probiotics in Asthma and Allergy Prevention. *Frontiers in Pediatrics*, **5**, Article 165. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00165>
- [16] Burrows, K., Ngai, L., Chiaranunt, P., Watt, J., Popple, S., Forde, B., *et al.* (2025) A Gut Commensal Protozoan Determines Respiratory Disease Outcomes by Shaping Pulmonary Immunity. *Cell*, **188**, 316-330.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.11.020>
- [17] Busse, W.W., Kraft, M., Rabe, K.F., Deniz, Y., Rowe, P.J., Ruddy, M., *et al.* (2021) Understanding the Key Issues in the Treatment of Uncontrolled Persistent Asthma with Type 2 Inflammation. *European Respiratory Journal*, **58**, Article ID: 2003393. <https://doi.org/10.1183/13993003.03393-2020>
- [18] Wypych, T. and Marsland, B. (2017) Diet Hypotheses in Light of the Microbiota Revolution: New Perspectives. *Nutrients*, **9**, Article 537. <https://doi.org/10.3390/nu9060537>
- [19] Thio, C.L., Chi, P., Lai, A.C. and Chang, Y. (2018) Regulation of Type 2 Innate Lymphoid Cell-Dependent Airway Hyperreactivity by Butyrate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 1867-1883.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.032>
- [20] 肖文璐, 蒋敬庭, 卢斌峰. 调节性 T 细胞在肿瘤免疫中作用机制及治疗新策略的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(12): 1387-1391.
- [21] Atarashi, K., Tanoue, T., Ando, M., Kamada, N., Nagano, Y., Narushima, S., *et al.* (2015) Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*, **163**, 367-380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>
- [22] Gu, Y., Bartolomé-Casado, R., Xu, C., Bertocchi, A., Janney, A., Heuberger, C., *et al.* (2024) Immune Microniches Shape Intestinal Treg Function. *Nature*, **628**, 854-862. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07251-0>
- [23] Whibley, N., Tucci, A. and Powrie, F. (2019) Regulatory T Cell Adaptation in the Intestine and Skin. *Nature Immunology*, **20**, 386-396. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0351-z>
- [24] Ansaldo, E., Slayden, L.C., Ching, K.L., Koch, M.A., Wolf, N.K., Plichta, D.R., *et al.* (2019) *Akkermansia muciniphila* Induces Intestinal Adaptive Immune Responses during Homeostasis. *Science*, **364**, 1179-1184. <https://doi.org/10.1126/science.aaw7479>
- [25] Hao, F., Tian, M., Zhang, X., Jin, X., Jiang, Y., Sun, X., *et al.* (2021) Butyrate Enhances CPT1A Activity to Promote Fatty Acid Oxidation and iTreg Differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2014681118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014681118>
- [26] 董霞, 朱研, 沈林园, 等. 短链脂肪酸对肠上皮紧密连接的作用机制研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(11): 6936-6942.
- [27] 刘淼, 任文义, 徐晓峰, 等. 短链脂肪酸对动物肠道健康和肠脑信号传递的影响研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(8): 3365-3374.
- [28] Chen, L.W., Lyons, B., Navarro, P., Shivappa, N., Mehegan, J., Murrin, C.M., Hébert, J.R., Kelleher, C.C. and Phillips, C.M. (2020) Maternal Dietary Inflammatory Potential and Quality Are Associated with Offspring Asthma Risk over 10-Year Follow-Up: The Lifeways Cross-Generation Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **111**, 440-447.
- [29] Miao, H., Zhang, S., Wu, X., Li, P. and Zhao, Y. (2025) Tryptophan Metabolism as a Target in Gut Microbiota, Ageing and Kidney Disease. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 4374-4387. <https://doi.org/10.7150/ijbs.115359>

- [30] Cros, A., De Juan, A., Leclère, R., Sampaio, J.L., San Roman, M., Maurin, M., *et al.* (2023) Homeostatic Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor by Dietary Ligands Dampens Cutaneous Allergic Responses by Controlling Langerhans Cells Migration. *eLife*, **12**, e86413. <https://doi.org/10.7554/elife.86413>
- [31] Jia, W., Li, Y., Cheung, K.C.P. and Zheng, X. (2023) Bile Acid Signaling in the Regulation of Whole Body Metabolic and Immunological Homeostasis. *Science China Life Sciences*, **67**, 865-878. <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2353-0>
- [32] Manni, M.L., Heinrich, V.A., Buchan, G.J., O'Brien, J.P., Uvalle, C., Cechova, V., *et al.* (2021) Nitroalkene Fatty Acids Modulate Bile Acid Metabolism and Lung Function in Obese Asthma. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 17788. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96471-9>
- [33] Pontarollo, G., Kollar, B., Mann, A., Khuu, M.P., Kiouptsi, K., Bayer, F., *et al.* (2023) Author Correction: Commensal Bacteria Weaken the Intestinal Barrier by Suppressing Epithelial Neuropilin-1 and Hedgehog Signaling. *Nature Metabolism*, **5**, 1639-1639. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00901-z>
- [34] Ma, Y., Yang, X., Chatterjee, V., Wu, M.H. and Yuan, S.Y. (2021) The Gut-Lung Axis in Systemic Inflammation. Role of Mesenteric Lymph as a Conduit. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **64**, 19-28. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0196tr>
- [35] 王婷婷, 宋桂华, 任明月, 等. 基于“肺与大肠相表里”探究小青龙汤肺肠同治的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(11): 2195-2200.
- [36] 唐珍, 孟宝, 朱玉林. 基于肠道菌群调控肾素-血管紧张素系统在支气管哮喘中的作用机制[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(5): 497-503.
- [37] 孙梦迪, 孙志运, 王克婧, 等. 中药复方调控肺-肠轴治疗呼吸系统疾病的研究进展[J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2689-2702.
- [38] 陈瑞怡, 李伟珂, 杨菊, 等. 中医药调控 JAK/STAT 信号通路干预支气管哮喘研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-17. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251491>, 2025-09-20.
- [39] 邱荃, 徐立然, 桑锋, 等. 中药雾化吸入治疗呼吸系统疾病的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(11): 213-216.
- [40] 刘远洋, 陆益平, 叶嘉焕, 等. 大黄蒽醌类化合物及其衍生物对脂质代谢作用的机制分析[J]. 世界中医药, 2024, 19(18): 2709-2715, 2724.
- [41] 邓亚胜, 习兰花, 范燕萍, 等. 中药活性成分调节哮喘 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫应答平衡的作用及机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 1000-1021.
- [42] 柯俏颖, 张王昊, 冯嘉惟, 等. 大黄-黄芪多糖组分组成及缓解溃疡性结肠炎作用研究[J/OL]. 药学报: 1-22. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-0164>, 2025-09-20.
- [43] 申佳林, 赵小莹, 肖海娟. 四君子汤及其主要有效成分抗结直肠癌机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 240-252.
- [44] 尤金彪, 董金敏, 张斌, 等. 参苓白术散对脾虚湿困证高脂血症患者的临床疗效及对肠道菌群影响[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(11): 1310-1317.
- [45] Jiang, Z., Zhu, J., Shen, Z., Gao, L., Chen, Z., Zhang, L., *et al.* (2025) The Microecological-Immune Axis in Pediatric Allergic Diseases: Imbalance Mechanisms and Regulatory Interventions. *Nutrients*, **17**, Article 2925. <https://doi.org/10.3390/nu17182925>