

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.23.009

运用“体脏合痹”理论探析类风湿关节炎并发肌少症的病机演化与辨治

钟帅¹, 姜萍^{1,2}✉, 赵啸虎¹, 刘源¹, 田轩赫¹

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东省济南市历下区山师东路16-81号, 250014; 2. 山东中医药大学附属医院

[摘要] 基于体脏合痹理论, 系统探讨类风湿关节炎(RA)并发肌少症的中医病机演化规律, 提出“肌痹→脾痹→痿痹”的传变路径, 认为营卫失和是贯穿始终的核心病机。并结合现代分子生物学研究, 提出肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导蛋白-成纤维细胞生长因子14(TWEAK-Fn14)轴介导的骨骼肌稳态失衡可能是该病机演化的物质基础。在此基础上, 进一步提出“调补营卫、温阳行痹、以体养脏”与“运脾化浊、清热通痹、调脏安体”的中医治疗策略, 强调体脏同治、防治结合, 以此为RA并发肌少症的中医药防治提供理论依据与临床思路。

[关键词] 类风湿关节炎; 肌少症; 体脏合痹; 营卫失和; 痹病; 痿证

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症为特征的自身免疫性疾病, 可累及全身多系统多器官。近年来, RA并发症如间质性肺炎、骨质疏松症、心血管疾病、肌少症等的研究与防治成为临床重点研究方向。其中, 肌少症作为一种渐进性和全身性的骨骼肌疾病, 表现为骨骼肌质量与功能的降低, 容易导致骨折、失能、活动障碍等多种不良事件的发生^[1]。研究显示, 肌少症在RA中的患病率约为31%, 明显高于健康人群^[2]。目前尚缺乏针对RA并发肌少症的有效治疗策略, 现有治疗RA的药物难以恢复骨骼肌质量与功能。RA归属于中医学“痹病”范畴, 肌少症可归属于中医学“痿证”范畴。《素问·痹论篇》云:“风寒湿三气杂至, 合而为痹也……五脏皆有合, 病久而不去者, 内舍于其合。”痹病不单指肢体经络痹, 病邪沿经络深入脏腑, 可导致脏腑痹证。体脏合痹理论^[4]立足于风湿免疫病的发展和转归, 提出体痹及脏、脏痹及体、体脏合痹的疾病演化规律, 为RA并发肌少症的中医病机演化及辨证论治

提供了新视角。我们在体脏合痹理论指导下, 结合与之相联系的现代医学证据, 提出RA并发肌少症的病机演化为“肌痹(五体痹)→脾痹→痿痹”, 营卫失常是其关键, 为中医药防治RA并发肌少症提供思路。

1 体脏合痹视角下的RA并发肌少症

风、寒、湿等外邪客于肌肉筋骨, 引起五体痹, 久痹不解, 体痹及脏, 脏腑功能失调, 进一步导致各种并发症的产生^[5]。其中, 脾痹与RA并发肌少症关系密切。《素问·痹论篇》云:“脾痹者, 四肢解堕。”“解”为通假字, 通“懈”, 意为松懈、疲困。“堕”本意表示人从陡坡上掉下, 可引申为“毁坏”, 故四肢解堕, 意为四肢肌肉无力萎缩、功能毁坏, 与肌少症的临床表现相契合。《素问悬解》论述脾痹四肢解堕的原因为“脾主四肢, 脾痹则土气困乏, 四肢解堕”;《医宗金鉴》云:“久病肌痹, 复感于邪, 而见呕涎心下痞硬, 四肢懈堕之证, 是邪内传于脾, 则为脾痹也”。根据历代医家对脾痹的阐述, 脾痹为痹病日久内传于脾, 导致脾之功能失常, 四肢失养的一种五脏痹, 并最终可见痿痹, 与RA并发肌少症的临床表现一致。结合RA并发肌少症临床表现与病机演化规律, 体脏合痹理论同RA并发肌少症的病机演化相契合。同时, 体脏合

基金项目: 国家自然科学基金(82274481, 81874449); 国家中医药管理局科技司共建项目(GZY-KJS-SD-2023-041); 山东省自然科学基金(ZR2022LZY004); 山东省卫生健康科创团队建设项目

✉ 通讯作者: lmdlmd6617@163.com

痹理论拓展了风湿病体脏传变的内涵, RA 并发肌少症不局限于肌痹→脾痹的表里传变。风、寒、湿邪客于肢体经络, 影响肌肉筋骨气血运行, 导致肌痹、筋痹、骨痹的发生, 久痹不解内舍与脾, 导致脾痹; 脾之功能失常, 四肢失养, 导致痿痹; 体脏相连, 痿痹又可进一步加重脾痹甚至导致肾痹。综上, 在体脏合痹视角下, RA 并发肌少症的中医病机演化规律可总结为“肌痹(五体痹)→脾痹→痿痹”。

2 营卫失常是 RA 并发肌少症病机演化的关键

2.1 营卫亏损、邪气留恋导致肌痹发为脾痹

营卫失常与痹病发病密切相关。在正常生理状态下, 营卫之气抵御外邪, 濡养形体官窍、五脏六腑。当风寒湿邪侵袭经络肢体关节时, 卫气奋起御外抗邪, 营气濡养形体, 为卫气抵御外邪提供内生之源。当邪气偏盛、或营卫偏弱时, 机体无法驱邪外出, 风寒湿邪阻滞体表气血运行, 则发为痹病。痹病亦可导致营卫亏虚。《素问·痹论篇》云:“阴气者, 静则神藏, 躁则消亡。”营气本属阴气, 和调于五脏, 洒陈于六腑, 贯五脏, 络六腑, 起到濡养、温润的作用, 而当痹证邪气稽留, 机体长期处于抗邪、卫外状态, 营气便随之躁动亢奋而耗伤, 即所谓“躁则消亡”。《素问·痹论篇》云:“荣卫之气, 亦令人痹乎……逆其气则病, 从其气则愈, 不与风寒湿气合, 故不为痹。”“逆其气”即为营卫亢奋、躁而消亡的状态。而营卫本出于脾, 《四圣心源》云:“四肢, 诸阳之本, 营卫之所起止, 而追其根源, 实秉气于脾胃”。《伤寒论》中亦重视中气对于充实营卫以治疗外感的重要性。脾胃虚损, 中气不足, 可以导致营卫生化无源; 反之, 营卫亏虚, 邪气留恋, 则易致脾气亏虚。脾气亏虚使与卫气交争之邪气更易趁虚而入, 即《素问·四时刺逆从论篇》“太阴有余病肉痹寒中, 不足病脾痹”。营卫亏虚, 邪气留恋, 太阴脾气受损, 则易导致肌痹(五体痹)演化为脾痹。

2.2 营卫阻滞、湿热稽留而致脾痹发为痿痹

湿热是痿痹的重要病机之一。课题组前期通过 256 例的临床中医证型分析表明, 湿热痹阻是 RA 并发肌少症的主要证型之一^[6]。“痹”在《黄帝内经》中的含义不离乎闭塞、不通之义, 多与湿邪相关。《说文解字》直接将“痹”解释为“湿病也”, 陈士铎在《辨证录·痹证门》提出:“虽曰风寒湿合而为痹, 其内最多者湿也”。RA 并发肌少症过程

中湿邪的产生可分为内外两个因素, 外因来自于外来邪气, 内因则来源于脾痹。《症因脉治·脾痹》中描述脾痹为“四肢怠惰, 中州痞塞, 隐隐而痛, 大便时泻, 面黄足肿, 不能饮食, 肌肉痹而不仁”, 可见脾痹则水谷运化失常, 湿浊内生。内生之湿浊与外来之湿邪内外相合, 濡滞肌肉, 进一步影响营卫运行, 营卫不得宣通, 濡养功能失常, 且郁闭化热, 与湿相合, 而致湿热痹阻。湿热稽留, 熏灼肌肉, 影响气血运行, 最终肌失濡养, 由痹至痿。除此之外, 脾运化水谷功能失常, 水谷精微无法输布至四肢, 进一步加重四肢肌肉失养。综上, 肌痹(五体痹)发为脾痹, 脾之运化失常, 内生湿浊, 内外和邪, 濡滞肌肉, 浸淫经脉, 影响营卫运行, 最终使肌肉由邪气痹阻, 发展为湿热壅滞、气血不畅、肌肉失养的痿痹, 正如《素问·生气通天论篇》云:“湿热不攘, 大筋软弱, 小筋弛长, 软短为拘, 弛长为痿”。可见脾痹失运, 湿浊内生, 营卫阻滞, 湿热稽留是脾痹“四肢解堕”由痹至痿的高度病机概括。

3 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导蛋白(TWEAK)-成纤维细胞生长因子 14(Fn14)轴在 RA 并发肌少症病机演化中具有重要作用

3.1 TWEAK-Fn14 轴是 RA 并发肌少症的潜在病理机制

TWEAK 是一种多功能细胞因子, 可以调控细胞增殖分化、细胞凋亡、血管生成和炎症等许多生理病理过程, TWEAK 通过结合 Fn14 发挥作用, Fn14 是一种高度诱导的细胞表面受体, 与多种细胞内信号通路有关^[7]。TWEAK-Fn14 轴的紊乱在 RA 和肌少症中均有报道^[8-9], 且被认为具有作为自身免疫性疾病诊断标志物的潜力^[10]。在肌少症动物模型中可以见到 TWEAK-Fn14 轴表达的紊乱^[11], 一方面, TWEAK 使下游促炎转录因子核因子 κ B(NF- κ B) 持续激活, 导致肌肉特异性环指蛋白 1(MuRF1)的过表达以及泛素-蛋白酶体系统(UPS)的过度激活从而加速肌细胞肌蛋白水解^[12]。另一方面, TWEAK-Fn14 轴抑制了小鼠肌肉细胞中磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路的激活, 从而抑制肌蛋白的合成^[13]。因此, 以现代医学角度, TWEAK-Fn14 轴紊乱既参与了 RA 的发生发展, 又与肌少症密切相关, 贯穿整个疾病发生、进展、传变的全过程。

3.2 TWEAK-Fn14 轴为 RA 并发肌少症病机演化提供现代医学支持

营卫失和是 RA 并发肌少症由肌痹（五体痹）演化为脾痹的病机关键。营卫作为机体抵御外邪、濡养机体的重要物质，在机体抵御外邪的过程中起决定性作用。营卫和谐时，营气在抵御外邪过程中起到的濡养、支持作用；营卫失和则影响气血津液运行，化生痰浊、瘀血等有形实邪。TWEAK-Fn14 轴作为调控炎症的关键通路，影响炎症损伤、组织修复重塑以及慢性炎症的全过程^[14]。在炎症早期，TWEAK-Fn14 轴适当激活可以驱动趋化因子和细胞因子的产生，通过促进组织修复所需的干细胞的血管的生成和增殖，从而为组织修复提供所需的糖类、氨基酸、微量元素等营养支持^[8]。TWEAK 可以通过激活 NF- κ B 通路及丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路，促进卫星细胞从静止状态进入细胞周期，对肌肉的修复再生起到良性作用^[15]。然而，当 TWEAK-Fn14 轴过度激活，通过促炎作用以及刺激滑膜血管生成促使滑膜增生，推进 RA 病情进展^[16]。另外，TWEAK-Fn14 轴过度激活，促使促炎转录因子 NF- κ B 过度表达，而抑制 PI3K/Akt/mTOR 蛋白合成诱导信号通路表达，从而导致肌蛋白水解增加、合成减少的骨骼肌稳态失衡，促使 RA 并发肌少症的发生^[13]。在 RA 并发肌少症的病机演化中，TWEAK-Fn14 轴功能的双向性特点与中医理论中“营卫”的功能特点相契合，即当邪气侵袭时，营卫本应起到抵御外邪、濡养机体的作用，而在久痹不解的状态下，邪气稽留，营卫偏于抵御外邪，卫气亢奋，营气不足，濡养功能下降，反而导致肌肉失养，加重病情进展，与 TWEAK-Fn14 轴在不同情境下作用相反的特点相印证。

基于体脏合痹理论，我们认为，RA 并发肌少症患者从单纯五体痹发展为脾痹失运、生化无源、痰湿内蕴，最终导致痿痹的病机演化过程，与 RA 并发肌少症患者 TWEAK-Fn14 轴紊乱导致短期内激活下游促炎通路，慢性期促使骨骼肌稳态失衡的病理机制相似。TWEAK-Fn14 轴紊乱、骨骼肌脂肪代谢失调、骨骼肌稳态失衡三个方面对应了 RA 并发肌少症中医病机演化规律中营卫失常、脾痹失运、四肢失养关键节点，TWEAK-Fn14 轴导致骨骼肌稳态失衡为 RA 并发肌少症中医病机演化规律提供了现代分子生物学证据与物质基础。

4 基于“体脏合痹”理论治疗 RA 并发肌少症

4.1 调补营卫，温阳行痹，以体养脏

中医治未病理论强调“不治已病治未病，不治已乱治未乱”。姜泉教授提出，“疗肢窍，防脏损”在风湿免疫疾病治疗中具有重要意义^[4]。在 RA 并发肌少症的防治中，我们应以“防”为先，未病先防、既病防变，以期延缓 RA 患者病情进展，预防肌少症的发生。基于前文论述，在 RA 病情进展并发肌少症的过程中，营卫失调是病邪由表及里，由痹阻五体到影响五脏，从而进一步发展为痿痹的关键。因此，对于素体营卫亏虚的 RA 患者，临床表现为肢冷畏寒、汗出异常、恶风、易感冒、不寐等症状，或针对于尚未有明显的关节畸形及脏腑病变、尚未有肌少症表现或仅表现为肌力下降但骨骼肌质量正常的早期 RA 患者，更应注意调和营卫的重要性。将病邪局限在表，调卫和营，温阳行痹，以体养脏，防止由五体痹向五脏痹的转化。课题组前期围绕黄芪桂枝五物汤这一经典调和营卫方剂，进行了临床观察，证实调和营卫法对于 RA 并发肌少症患者的显著疗效^[17]。并根据临床经验，自拟辨证主方“痹痿方”，组成：桂枝 15 g，白芍 15 g，黄芪 15 g，肿节风 12 g，青风藤 12 g，防风 5 g，羌活 15 g，当归 15 g，麸炒白术 15 g，炙甘草 6 g。全方在黄芪桂枝五物汤基础上加减化裁，重视调和营卫，顾护中气，并针对 RA 疾病特点，加用肿节风、青风藤、羌活、防风祛风除湿，通痹止痛。另有研究^[18]显示，在临床防治 RA 并发肌少症中，提出固卫和营的重要性，常在方剂中增添桂枝、白芍调和营卫。

4.2 运脾化浊，清热通痹，调脏安体

脾痹失运，湿浊内生，营卫运行受阻，化生湿热，是 RA 并发肌少症患者由痹致痿的关键病机。处于急性期的 RA 并发肌少症患者，关节红肿热痛明显，炎症指标、免疫因子水平较高，若此类患者同时合并有骨骼肌质量下降，且湿热证候明显，则应在清热通痹的基础上重视运脾化浊，以调脏安体。《素问·痿论篇》云：“治痿独取阳明。”清利中焦湿热，恢复脾胃运化功能，使水谷精微得以输布四肢肌肉，四肢肌肉得养则痿痹得以缓解。同时，宣通湿浊壅塞之经络，恢复滞留的营卫运行，达到“不与风寒湿气合”（《素问·痹论篇》），使肌肉重获气血濡养。《证治汇补·痿》云：“内热成痿，此论病之本也，若有感发，必因所挟而致。”

体脏同调，内外兼顾，是中医治疗 RA 并发肌少症的重要原则。正如叶桂在治疗痿痹的医案中，重视运用风药清化湿热的同时宣通营卫，同时健脾化浊治湿浊所生之本^[19]。课题组继承发展张鸣鹤临床治疗 RA 并发肌少症经验，提倡清热解毒贯彻始终，同时兼顾中焦，运化湿浊^[20]，方选四妙散为主方清热利湿通痹，加入黄芪、党参、麸炒白术、泽泻健脾益气化浊，金银花、虎杖、漏芦、田基黄以增清热解毒利湿之功，佐以萆薢、干姜以防苦寒败胃。

5 小结

体脏合痹理论总结了风湿免疫疾病的临床病机演化特点，为探讨风湿免疫病及并发症的中医演化规律提供了新的视角^[21]。我们将体脏合痹理论与临床实践相结合，针对 RA 并发肌少症总结其病机演化规律，指出“TWEAK-Fn14 轴介导的骨骼肌紊乱”与 RA 并发肌少症的中医病机演化相契合，并在治疗中重视调和营卫以纠正 TWEAK-Fn14 轴紊乱，将传统中医理论与现代医学有机结合，以期为从体脏合痹探讨 RA 及并发症的发病机制提供新思路，并提供更优质的诊疗方案。

参考文献

- [1] CRUZ-JENTOFT AJ, SAYER AA. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2636–2646.
- [2] LI TH, CHANG YS, LIU CW, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-regression analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1): 236–245.
- [4] 姜泉. “体脏合痹”理论内涵及其在风湿免疫病防治中的应用思路[J]. 中医杂志, 2024, 65(16): 1656–1661.
- [5] 刘子夏, 姜泉, 巩勋, 等. 基于“体脏合痹”理论探讨痹病病位与体脏传变规律[J]. 中医杂志, 2025, 66(22): 2327–2332.
- [6] 李慧. 类风湿关节炎并发肌少症中医证型与体质的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [7] WINKLES JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(5): 411–425.
- [8] VAN KUIJKA WR, WIJBRANDTS CA, VINKENOOG M, et al. TWEAK and its receptor Fn14 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared to psoriatic arthritis and its response to tumour necrosis factor blockade [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 301–304.
- [9] TAJRISHI MM, ZHENG TS, BURKLY LC, et al. The TWEAK-Fn14 pathway: a potent regulator of skeletal muscle biology in health and disease [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25(2): 215–225.
- [10] BERTIN D, STEPHAN D, KHRESTCHATISKY M, et al. Is TWEAK a biomarker for autoimmune/chronic inflammatory diseases? [J]. Front Immunol, 2013, 4: 489. doi: 10.3389/fimmu.2013.00489.
- [11] ENWERE EK, LACASSE EC, ADAM NJ, et al. Role of the TWEAK-Fn14-cIAP1-NF- κ B signaling axis in the regulation of myogenesis and muscle homeostasis [J]. Front Immunol, 2014, 5: 34. doi: 10.3389/fimmu.2014.00034.
- [12] LI H, MALHOTRA S, KUMAR A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy [J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(10): 1113–1126.
- [13] DOGRA C, CHANGOTRA H, WEDHAS N, et al. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine [J]. FASEB J, 2007, 21(8): 1857–1869.
- [14] BURKLY LC, MICHAELSON JS, HAHM K, et al. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease [J]. Cytokine, 2007, 40(1): 1–16.
- [15] GIRGENRATH M, WENG S, KOSTEK CA, et al. TWEAK, via its receptor Fn14, is a novel regulator of mesenchymal progenitor cells and skeletal muscle regeneration [J]. EMBO J, 2006, 25(24): 5826–5839.
- [16] KAMATA K, KAMIJO S, NAKAJIMA A, et al. Involvement of TNF-like weak inducer of apoptosis in the pathogenesis of collagen-induced arthritis [J]. J Immunol, 2006, 177(9): 6433–6439.
- [17] 李慧, 姜萍, 王鹏飞, 等. 基于“营卫失和”探讨类风湿关节炎并发肌少症的病机演变[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(4): 1777–1780.
- [18] 白雯, 阎小萍. 以痿痹辨治风湿病继发肌少症[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2316–2320.
- [19] 张颖, 赵家有, 宋春生. 叶天士“通痹治痿”医案解析 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4413–4415.
- [20] 曹培晨, 付新利. 张鸣鹤教授清热解毒法论治类风湿关节炎[J]. 吉林中医药, 2022, 42(11): 1269–1272.
- [21] 常甜, 彭秋伟, 刘子夏, 等. 从气血津液探讨风湿免疫病“体脏合痹”的内涵及时空传变规律[J]. 中医杂志, 2025, 66(22): 2333–2339.

(下转第 2466 页)