

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.20.006

间歇期痛风脾虚湿困与肠道菌群的关系

段巧, 闻向晖, 骆文青, 何莉娇, 温成平, 邵铁娟*

(浙江中医药大学中医临床基础风湿病研究所, 浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053)

摘要 痛风是一种常见的风湿免疫性疾病, 中医学认为, 湿邪是引发痛风最常见的病因之一。临床多根据疾病活动状态将痛风分为活动期和间歇期, 而间歇期痛风多为脾虚湿困型, 患者通常会伴随腹泻、便溏等肠道菌群失衡的表现。运脾化湿可以有效改善间歇期痛风患者体内失衡的肠道菌群, 有效减少痛风急性发作。立足于脾虚湿困的基本病机, 探讨间歇期脾虚湿困型痛风的发病与肠道菌群之间的关系, 以期加深临床上对痛风的认识, 拓宽临床治疗思路。

关键词 痛风; 间歇期; 脾虚湿困; 肠道菌群; 运脾化湿

痛风是一种与嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关的疾病, 属于代谢性风湿病范畴。《黄帝内经》言“风、寒、湿三气杂至, 合而为痹也。”痹证以关节疼痛、麻木、屈伸不利、关节肿胀灼热等为主要表现, 这与现代医学的痛风症状十分相近, 二者具有相似性。“痛风”一词在中医学典籍中首见于《丹溪心法》, 曰“痛风者, 四肢百节走痛, 方书谓之白虎历节风是也”^[1]。历代医家认为, 痛风病因复杂, 证型多样, 究其根本, 均与湿盛关系密切, 如王焘《外台秘要》曰“白虎病者, 大都是风寒暑湿之毒, 因虚所致。将摄失理, 受此风邪, 经脉结滞”^[2]。《景岳全书》曾提到“外是阴寒水湿之邪袭人皮肉筋脉, 内由平素肥甘过度, 湿壅下焦, 走注足胫, 而日渐肿痛。”^[3]由此认为, 痛风的发病原因无外乎内外二因, 外感湿邪或湿邪内生, 影响脾之运化, 最终导致痛风发病。临床根据关节症状将其分为活动期(急性发作期)、间歇期和慢性痛风石期^[4]。肠道菌群作为体内免疫系统的重要组成部分, 与尿酸代谢密切相关, 同时湿盛也是肠道菌群失衡的重要因素^[5]。

1 间歇期痛风与脾虚湿困

《黄帝内经》言“湿气胜者为着痹也。”湿邪

为外感或内生。外感湿邪侵袭机体, 湿邪重浊黏滞, 阻滞经络, 或湿邪阻遏气机, 饮食不节等可导致脾主运化功能失常, 引起湿浊停滞等, 病程缠绵难愈, 反复发作。痛风间歇期虽无明显关节肿胀疼痛等, 症状趋于平稳, 若调护不当, 易导致急性关节炎发作。间歇期基本病机表现在脾失健运, 升降降浊无权, 湿浊内盛, 湿浊之邪阻滞经络。尿酸水平的升高是由于机体尿酸生成过多或排泄不足所致, 如黄嘌呤氧化酶、磷酸核糖焦磷酸合成酶等与尿酸代谢关系密切, 当机体相关酶活性发生变化时, 会导致尿酸水平的升高^[6]。尿酸是嘌呤代谢的终产物, 人体摄入过多高嘌呤的饮食后, 尿酸的生成会增多, 若其代谢路径异常使尿酸无法正常输布, 大量停聚体内引发尿酸水平的异常升高, 导致高尿酸血症^[7], 这与中医理论“脾主运化”具有一致性。中医学认为, 脾喜燥恶湿, 当湿邪侵袭, 或饮食偏嗜膏粱厚味, 日久伤脾生湿, 脾失健运, 津液代谢障碍, 湿邪停滞体内, 留于机体发为高尿酸血症^[8]。由此认为, 间歇期痛风的基本病机主要表现为脾虚湿困, 湿为其关键病因。

2 间歇期痛风与肠道菌群紊乱

尿酸的主要代谢路径有肾脏、肠道以及皮肤等。肠道菌群作为肠道黏膜上免疫反应的一个重要参与者, 主要通过影响黏膜免疫中特定的炎症因子来发挥对机体整体的调节作用, 参与免疫应答反

基金项目: 国家自然科学基金(81873145)

* 通讯作者: tiejuanshao@126.com

应,可协同尿酸的分解,降低体内尿酸的积累^[9]。若肠道菌群失衡会导致其正常代谢紊乱,使得血尿酸水平升高。研究证实,肠道是尿酸排泄的主要通路之一,肠道内的微生物环境是发挥该功能的基础^[10]。尿酸代谢相关酶的活性也与肠道菌群关系密切,研究认为,产志贺毒素类大肠杆菌(STEC)和肠致病性大肠杆菌(EPEC)可促进肠道上皮细胞内黄嘌呤氧化酶的释放,促进次黄嘌呤、黄嘌呤的分解,使嘌呤更多地转化为尿酸^[11]。同时本课题组前期研究发现,脾虚湿困型痛风患者肠道微生物种类降低,双歧杆菌等益生菌数量减少,同时肠道菌群的结构也发生变化,以厚壁菌门、变形菌门比例上升而拟杆菌门比例下降为主^[12]。乳酸菌是人体的常见益生菌,在肠道内的减少也可能影响体内嘌呤的吸收,而最终引起血清尿酸水平的升高^[13]。丙酸和丁酸是肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸(SCFA),而SCFA在维持人体正常免疫和保证肠道菌群动态平衡中起着至关重要的作用。研究发现,痛风患者粪便上清中丙酸和丁酸减少,提示痛风患者肠道菌群中产生SCFA的微生物种类或数量较健康人群减少^[14]。痛风患者肠道菌群的多样性明显降低,表明肠道内较低的微生物多样性与痛风有关^[14]。通过对青岛地区30例高尿酸血症患者与健康人粪便肠道菌进行分析比对发现,高尿酸血症患者普遍存在菌群失调现象^[15]。动物实验研究显示,高尿酸血症模型大鼠肠道菌群处于失衡状态,可以认为肠道菌群的变化会导致尿酸代谢的异常,或通过改变机体内环境,加重机体的炎症反应从而刺激相关酶如XO等的活性,进一步导致尿酸生成增加^[16]。另有研究发现,脾虚湿困型痛风患者大多伴有腹痛、泄泻等肠道菌群失调的症状^[9]。肠道菌群寄居在人体肠道,在肠道内也同样起着消化吸收等功能^[17]。中医学认为,脾主运化,可输布运行体内的代谢物质至全身,小肠具有泌别清浊的生理功能,大肠传导糟粕。从尿酸代谢的角度而言,中西医理论具有相关性,都可以体现出肠道在代谢途径中的意义。

3 脾虚湿困与肠道菌群紊乱

湿邪不仅是间歇期痛风的易感因素,同时湿邪还易滞于肠道,影响肠道内微生物群的生存环境,致使肠道菌群结构及功能紊乱,出现肠道微生态失衡^[5,8]。中医学的脾主运化与现代医学的消化功能、免疫功能等均有密切联系^[18]。肠道黏液层是

免疫系统与外界的主要屏障,肠道相关的免疫系统是人体最大的淋巴免疫活性细胞库,正常的肠道免疫屏障功能对来自肠道黏膜表面的“异物”作出免疫反应,一旦肠道菌群的平衡遭到破坏,肠道的正常免疫状态被打破,肠道免疫就失去对正常菌群某些抗原的耐受,诱发疾病的产生^[19]。脾为气血生化之源,饮食水谷入胃,经过脾的运化,使得水谷精微布散至四肢关节等处发挥滋润、濡养的作用。正所谓“内外所感,皆由脾气虚弱而湿邪乘而袭之”^[20],脾喜燥恶湿,湿盛则困脾,脾虚则水湿难以运化。基于湿邪病因,最常出现的症状包括腹满腹痛、泄泻、大便黏滞不爽等,表现均与肠道的正常功能关系密切。

研究发现,脾虚证型造模时小鼠肠道菌群存在明显的紊乱,其中乳酸菌等有益菌明显低于正常对照组^[21]。因湿困脾者,运化受阻,使得肠道微生态发生改变,导致肠道微生物代谢产物发生变化^[9]。以痛风为例,紊乱的菌群可增加尿酸的形成,也会影响尿酸的排泄,使机体尿酸水平升高,并可能逐渐发展转归至急性关节炎或痛风石等的形成^[22]。

4 运脾化湿法治疗间歇期痛风与调节肠道菌群失衡

《医宗必读》曰“治着痹者,利湿为主,祛风解寒亦不可缺,大抵参以补脾补气之剂,盖土强可以胜湿,而气足自无顽痹也。”^[23]对于间歇期痛风,其病理变化主要涉及到脾,脾失健运,水湿内停,致使肠道微生态平衡遭破坏,出现肠道菌群结构及功能紊乱^[9]。运脾化湿法是指通过恢复脾胃健运功能,使湿邪无所依,达到脾胃调和、脾运复健的目的,是脾虚湿困证的主要治法。用运脾化湿法治疗间歇期痛风脾虚湿困证泄泻,可改善肠道菌群的种类及数量,对维持整个微生态的平衡有一定的作用^[24]。

痛风以湿为根本病因。历代医家治疗痛风有诸多代表方剂,如四妙散、薏苡仁汤、防己黄芪汤等,均是以运脾化湿为根本大法。在临床中,历代医家治疗湿邪困脾引发的痛风时,多采用长于化湿的药物如黄柏、土茯苓、苍术、萆薢,或加减补益类药物如人参、黄芪、茯苓等,能起到健脾益气的作用,又能祛湿泄浊。现代药理学研究证实,中药中以黄柏、土茯苓、金钱草等为代表的清热利湿药物均有一定的抗炎、镇痛、调节免疫的作用^[25],还能改善肠道菌群的结构^[26],维持肠道菌群的平

衡,进一步减轻或控制痛风临床症状^[27-28]。苍术、薏苡仁等运脾化湿药以化湿为主要作用,同时可改善肠道菌群^[29]。金钱草、牛膝、车前子等利湿作用明显,可促进尿酸的排泄,或产生尿酸的物质如次黄嘌呤等的代谢^[30-31]。大黄、虎杖等作为利湿类药物使用,可抑制黄嘌呤氧化酶的活性等,从而起到控制尿酸水平的作用^[32]。

5 小结

湿邪是痛风的常见致病因素,也是贯穿整个病程的重要病因。湿邪与脾密切相关,尤其以间歇期痛风而言,更是导致痛风病程缠绵难愈的原因。湿郁困脾,脾失健运,水湿内停,湿邪痹阻经脉关节。同时湿邪内蕴,使脾之运化失调,湿邪内生,通过影响体内肠道菌群的平衡进而影响痛风的病程,痛风日久,湿、痰、浊、瘀渐生,进一步对脾肾造成损害,流注关节形成痛风石,加重痛风的病情,影响患者的生活质量。本文基于脾虚湿困的基本病机,探讨间歇期痛风的本质,揭示肠道菌群在痛风间歇期中的相关发病机制,同时探讨二者在病因病机方面的相互关联,促进对痛风的认识,并提出运脾化湿为治疗痛风的根本大法,有利于拓展临床上治疗痛风的思路。

参考文献

- [1] 朱震亨. 丹溪心法 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 222.
- [2] 王焘. 外台秘要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 369.
- [3] 张介宾. 景岳全书 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 551.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.
- [5] 闻向晖, 刘秋萍, 余怡然, 等. 内湿致病与肠道菌群失调的关系 [J]. 中医杂志, 2018, 59(16): 1377-1379.
- [6] PACHER P, NIVOROZHNIKIN A, SZABO C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol [J]. Pharmacol Rev, 2006, 58(1): 87-114.
- [7] QIU L, CHENG XQ, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces [J]. BMC Public Health, 2013, 13: 664. doi: 10.1186/1471-2458-13-664.
- [8] 张有为, 杨军琪, 李小宏. 痛风患者的中医证型及发病特点 [J]. 临床医学研究与实践, 2018(36): 136-138.
- [9] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [10] WANG Y, LIN ZJ, ZHANG B, et al. Cichorium intybus L. promotes intestinal uric acid excretion by modulating ABCG2 in experimental hyperuricemia [J]. Nutr Metab (Lond), 2017, 14(1): 38. doi: 10.1186/s12986-017-0190-6.
- [11] CRANE JK, NAEHER TM, BROOME JE, et al. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxigenic Escherichia coli [J]. Infect Immun, 2013, 81(4): 1129-1139.
- [12] 牛晓曼, 汪梅姣, 何志兴, 等. 基于粪代谢组学的痛风脾虚证实质研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3071-3075.
- [13] 曹统. 益生菌对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响及机制 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [14] GUO Z, ZHANG J, WANG Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20602. doi: 10.1038/srep20602.
- [15] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [16] 卢存龙. 减重手术对高尿酸血症大鼠代谢和肠道菌群的影响 [D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [17] SCHROEDER BO, BÄCKHED F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease [J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1079-1089.
- [18] 卢林, 杨景云, 李丹红. 脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化的临床观察 [J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(4): 333-334.
- [19] KOSIEWICZ MM, ZIRNHELD AL, ALARD P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship [J]. Front Microbiol, 2011, 2: 180. doi: 10.3389/fmicb.2011.00180.
- [20] 姜泉. 路志正调理脾胃治疗风湿病学术思想传承及临床应用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [21] 李秀亮, 高永翔, 周淑芳, 等. 益元止泻颗粒对脾虚泄泻小鼠肠道菌群的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2001, 24(3): 10-11.
- [22] 闫瑶瑶. 高尿酸血症相关肠道菌群研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.
- [23] 李中梓. 医宗必读 [M]. 王卫, 点校. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 374-375.
- [24] 姜东京, 张丽, 曹雨诞, 等. 肠道菌群在中药研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3218-3225.
- [25] 甘建平, 朱丰林, 李延萍, 等. 清热利湿法治疗急性痛风性关节炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(9): 28-33.

- [6] 黄倜. 黄连煎剂对代谢综合征 SD 大鼠肠道菌群及 GPR43 通路 gip-1 和 ppy 的影响 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [7] 米健国. 四妙汤合薏苡仁汤治疗痛风性关节炎 44 例 [J]. 光明中医, 2016, 31(15): 2223-2225.
- [8] 曾宏亮, 肖满, 陈波, 等. 复方苍术方调节肠道菌群及肠道保护作用的研究 [J]. 现代食品科技, 2018, 34(1): 24-30.
- [9] 李明丹, 黄立建, 贾林, 等. 复方薏苡仁方对小鼠肠道

菌群及微环境的调节作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(1): 14-18, 30.

- [10] 于舒雁. 金钱草总黄酮对高尿酸血症动物模型的影响 [J]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [11] 郑璇, 孙红. 车前子对 Wistar 高尿酸大鼠降尿酸的机制研究 [J]. 福建中医药, 2010, 41(6): 52-53.
- [12] CHEN WJ, WU Y, ZHAO X, et al. Screening the anti-gout traditional herbs from TCM using an in vitro method [J]. Chinese Chem Lett, 2016, 27(11): 1701-1707.

Relationship between Spleen Deficiency Leading to Damp Encumbrance and Intestinal Flora in Intermittent Gout

DUAN Qiao, WEN Xianghui, LUO Wenqing, HE Lijiao, WEN Chengping, SHAO Tiejuan

(Research Institute of TCM Clinic Basics, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053)

ABSTRACT Gout is a common rheumatic immune disease in traditional Chinese medicine, it is believed that dampness is one of the most common causes of gout. Gout is divided into active period and intermittent period according to the state of disease activity, while intermittent gout is mostly classified as spleen deficiency leading to damp encumbrance in which patients usually have gastrointestinal manifestations such as diarrhea, loose stools and other symptoms related to intestinal flora imbalance. Activating spleen and resolving dampness can effectively relieve the imbalance of intestinal flora in patients with intermittent gout, and effectively reduce the acute attack rate of gout. Based on the basic pathogenesis of spleen deficiency leading to dampness, this paper explored the relationship between the onset of gout with spleen deficiency and dampness and the intestinal flora in order to deepen the clinical understanding of gout and broaden the clinical treatment ideas.

Keywords grout; intermittent period; spleen deficiency leading to damp encumbrance; intestinal flora; activating spleen and resolving dampness

(收稿日期: 2018-10-27; 修回日期: 2019-07-20)

编辑: 王利芬

(上接第 1723 页)

ZHANG Lei's Experience in Treating Motor Neuron Disease

LI Ya'nan, XU Erping

(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450045)

ABSTRACT This paper introduced ZHANG Lei's experience in treating motor neuron disease. This paper applied the thought of "analyzing the syndrome to figure out the reason". And it summarized that the etiology and pathogenesis of motor neuron disease were damp-heat and amassing poison, combined internal and external pathogens, wind-phlegm obstructing collaterals, intermingling of turbid and blood stasis and five zang-organs deficiency and failure of vital energy. By differentiating the nature of dampness, stasis, phlegm and wind, the disease location of zang-fu meridians and collaterals, and the relationship between pathogenic qi and vital qi of deficiency, excess, rising and falling. The disease was divided into six syndrome patterns, i. e. damp-turbidity immersion sinews, wind-phlegm obstructing collaterals, intermingling of turbid and blood stasis, static heat obstruction, spleen deficiency with toxin accumulation and liver and kidney deficiency.

Keywords motor neuron disease; wilting syndrome; experience of famous doctor; ZHANG Lei

(收稿日期: 2019-06-11; 修回日期: 2019-08-17)

编辑: 侯建春