

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.07.010

脾虚风湿痹阻为类风湿关节炎前状态主要病机

周东海, 王俏, 冯炯, 温成平*

浙江中医药大学基础医学院, 浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053

摘要 极早期干预是类风湿关节炎(RA)防治的重要研究方向。基于经典论述及现代发病机制探讨 RA 前状态的中医病机, 提出了脾虚风湿痹阻是 RA 前状态的基本病机, 脾虚风袭, 自身抗体产生; 脾虚湿阻, 肠道菌群失衡; 脾胃虚弱, 黏膜免疫紊乱。RA 前状态临床特征、动物模型亦呈脾虚风湿痹阻的特点, 探讨 RA 前状态病机有助于运用中医药对 RA 进行极早期干预。

关键词 类风湿关节炎前状态; 脾虚; 风湿痹阻; 风邪

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种高致残率、慢性、全身性自身免疫疾病^[1], 抗环瓜氨酸蛋白抗体[ACPA, 包括抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)、抗角蛋白抗体(anti-keratin, AKA)、抗核周因子(anti-perinuclear factor, APF)等]阳性的未分化关节炎(undifferentiated arthritis, UA)患者是 RA 潜在高危人群, 其年转化率可高达 80%^[2]。我们将这种 ACPA 阳性 UA 称为 RA 前状态, RA 前状态人群是 RA 极早期干预的重点。研究提示, 早期诊断、干预 RA 前状态的患者有助于减少其向 RA 分化^[3]。RA 临床分类诊断前处于 UA 阶段, “治疗机会窗”理论认为, 早期治疗干预 UA 可阻止其向慢性致残性疾病的转化^[4]。中医药防治 RA 研究目前多集中于分类诊断明确的 RA, 少有中医药干预 RA 前状态阶段的报道。我们临床运用中医药干预 RA 前状态, 认为 RA 前状态的主要病机为脾虚风湿痹阻, 本文就该观点结合 RA 发病机制研究进展作初步探讨。

1 RA 前状态与风邪

1.1 风邪致痹理论溯源

RA 前状态属于“痹证”范畴, 痹多挟风。风邪是六淫中最常见最容易中人之邪, 《素问·风论篇》云: “风者, 百病之长也, 至其变化乃为他病”; “风者, 百病之始也”。风邪致痹往往兼夹他邪, 至其多者“能全兼五气”, 《素问·痹论篇》

所记载的“风、寒、湿三气杂至, 合而为痹也”是风邪杂合致痹的经典论述。而吴鞠通基于临床实践提出痹证“因于寒者固多, 痹之兼乎热者, 亦复不少”, 认为风邪兼夹湿热是常见致痹病因。《金匱要略》“历节病”所载“诸肢节疼痛”“身体尪羸”“脚肿如脱”“独足肿大”与 RA 症状近似, 张仲景认为其病机为“风血相搏, 疼痛如掣”, “历节疼痛不可屈伸, 此皆饮酒汗出当风所致”, 再次强调了风邪在痹证发病中的重要地位。

1.2 RA 前状态风邪病机现代研究证据

结合免疫机制阐释 RA 前状态风邪致病, RA 发病机制属于Ⅲ型免疫反应^[5], 即外界环境条件、病毒、细菌、神经内分泌等因素刺激改变了人类白细胞抗原(HLA)决定簇, 导致机体对自身瓜氨酸化蛋白产生免疫应答, 自身抗体刺激 B 细胞激活产生大量的抗体, 抗原抗体结合形成免疫复合物(IC), 其中不易被清除的 IC 随着血液循环而游走于全身, 于关节滑膜等毛细血管迂曲血流速度较慢处沉积; IC 沉积激活补体造成血管内皮的损伤, 产生过敏毒素 C3a、C5a, 活化后的肥大细胞、嗜碱性粒细胞, 产生的生物活性物质引起痛感; 活化肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺等介质导致局部组织水肿、释放趋化因子、吸引中性粒细胞。中性粒细胞局部聚集、释放蛋白水解酶等物质, 引起血管基底膜及周围组织的损伤而逐渐发展为临床可分类诊断的 RA。RA 发病具有“风者, 善行而数变”特点, 如前述可溶性 IC 随血液循环而沉积, 激活补体产生关节游走性疼痛; 可溶性

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1705500)

* 通讯作者: wengcp@163.com

IC 沉积于四肢末节引起疼痛, 发病部位具有“风淫末疾”之特征。

以药测证也可证明 RA 前状态与风邪相关, 有研究^[6]统计《黄帝内经》时期到清朝末期 88 本文献中用于关节肿痛、疼痛或屈伸不利等 RA 常见症状的治疗方药, 结果显示, 用药频次最高的六味是祛风健脾作用之当归、防风、川芎、羌活、甘草、白术, 这些药物或养血祛风或直接祛风, 说明风邪是早期类风湿关节炎重要致病因素。现代药理研究也发现, 许多祛风中药可以针对 RA 前状态发病机制发挥抑制作用: 如麻黄可抑制致敏物质释放, 其所含生物碱有抗炎作用; 徐长卿对变态反应有显著抑制作用, 还可以降低类风湿因子、抗 CCP 抗体^[7]; 蕲蛇水提液可通过肠道相关淋巴组织 (GALT) 主动抑制机制引起 Th2 水平升高, 炎症水平降低^[8]。祛风中药对 RA 前状态发病的调节作用可以印证风邪致痹是 RA 前状态的重要病机。

2 RA 前状态与湿邪

2.1 湿邪致痹理论溯源

“痹”字, 《说文解字》解为“湿病也”, 可见自古即认识到湿邪与痹证关系密切。湿性重着黏滞, 湿邪阻滞关节经络则见关节重痛, 《黄帝内经》曰: “湿气胜者为着痹”; 《金匱要略》曰: “太阳病, 关节疼痛而烦, 此名湿痹”, 提出了痹证的湿痹分类。湿有内、外之分, 皆可致痹。外湿侵袭, 留滞不去, 痹阻经脉可发为痹证, 《素问·痹论篇》认为, 痹证发病“其饮食居处, 为其病本也”; 《儒门事亲·痹论》更是明言: “四时阴雨之时, 及三月九月太阴湿土用情之月, 或凝水之地, 劳力之人, 辛苦过度, 触冒风雨, 寝处浸湿, 痹从外入”。内湿稽留, 流注关节, 痹阻经络也可产生湿痹, 由于内湿与脾虚最为相关, 一般多从脾虚来论述, 即“诸湿肿满, 皆属于脾”。此外, 外湿还易引动内湿发病, 内外相合加重病情, 如《金匱要略》所言“风湿相搏, 一身尽疼痛, ……值天阴雨不止”即属此例。

2.2 RA 前状态湿邪病机现代证据

关于肠道菌群失调与中医证候联系的研究表明, 内湿与肠道菌群紊乱联系紧密, 内湿致病会导致肠道菌群紊乱, 而肠道菌群失调又与中医湿证发病密切相关^[9]; 另有研究表明, 早期 RA 患者存在肠道普雷沃菌 (*Prevotella copri*) 丰度增高, 肠杆菌属 (*Bacteroides* spp.) 减少, 乳酸杆菌类增加等

菌群紊乱现象^[10-12], 可知内湿与 RA 前状态发病高度相关。现代流行病学研究及 RA 动物模型也为外湿是 RA 前状态的诱发因素提供了线索, 如我国一项纳入陆、海、空三军的风湿病流行病学调查^[13]显示, RA 在海军中的患病率高于其他兵种; RA 动物模型研究也发现, 风、湿气候因素可以加剧病情, 而阳光照射和低湿度有助于疾病活动度降低^[14], 临床 RA 前状态患者常见大便稀溏不爽、肢体酸重等湿胜表现。此外, RA 前状态多发于阴湿之气更易偏胜的女性、RA 前状态滑膜炎之关节肿胀僵滞, 具有“诸湿肿满”“湿邪重滞”“湿阻气机”的特点, RA 病程冗长、治疗棘手具有湿邪黏腻缠绵难祛特点, 都可作为 RA 前状态湿邪病机的佐证。

3 RA 前状态与脾虚

3.1 脾虚致痹理论溯源

“百病皆由脾胃衰而生”, 脾为人体营卫气血化生之源、后天之本。《灵枢·营卫生会》曰: “中焦亦并胃中, 出上焦之后, 此所受气者, 泌糟粕, 蒸津液, 化其精微, 上注于肺, 乃化为血。”水谷之精气与肺吸入之清气合于胸中形成宗气, 宗气出胸中, 行于脉内为营气, 行于脉外为卫气。脾旺则气血充沛, 四末关节筋脉得气血之滋润方能屈伸自如, 故《灵枢·阴阳二十五人》有“血气皆少, ……善痞厥足痹”的说法。脾虚荣卫之气不足, 风湿外邪易袭而成痹证, 如《类证治裁·痹证》曰: “诸痹良由营卫先虚, 腠理不密, 风、寒、湿乘虚内袭, 正气为邪所阻, 不能宣行, 因而留滞, 气血凝涩, 久而成痹”。

3.2 RA 前状态脾虚病机现代研究证据

RA 发病的肠道黏膜免疫紊乱机制与“脾为之卫”的生理特性联系紧密。现代医学认为, RA 发病可分为两个阶段, 第一阶段机体初次免疫耐受被打破产生自身抗体, 第二阶段自身免疫反应加剧发生“二次打击”, 将局部自身免疫扩展到远处组织并在靶器官中产生高浓度自身免疫抗体, 导致 RA 前状态向临床 RA 转变。ACPA 是这些自身抗体中最具有特异性的自身抗体, 研究^[15]发现, 未发病 ACPA 阳性个体抗体多是黏膜免疫反应多见的 IgA 型, 提示肠道黏膜可能是 RA 前状态起病部位。由于肠道吸收转运营营养物质、参与免疫调节的功能与脾主运化“脾为之卫”内涵的密切相关性^[16], “邪之所凑, 其气必虚”; “至虚之处, 便是容邪之

所”，脾虚营卫运行失常可能是 RA 前状态肠道黏膜异常免疫、自身抗体累积的病机。

肠道菌群与机体免疫关系极为密切，已有研究^[14]表明，早期 RA 双歧杆菌菌落结构紊乱导致 Treg 与 Th17 失衡而驱动关节自身免疫反应。特定肠菌还可以通过分子模拟诱发机体对关节滑膜蛋白产生自身免疫，有研究表明，肠道菌群中副杆菌（*parabacteroides* sp.）和普雷沃氏菌（*prevotella* sp.）的硫酸酯酶蛋白表位以及 *prevotella* sp. 和 *butyrivibrio* sp. 蛋白表位分别与滑膜中高度表达的 N-乙酰葡萄糖胺-6-硫酸酯酶（GNS）、细丝蛋白 A（FLNA）具有同源性，大多数 RA 患者 T 细胞、B 细胞会对 GNS 和 FLNA 产生免疫应答^[17]。脾胃学说是与肠道菌群关系最为直接的理论之一^[18]，肠道菌群参与营养物质的吸收与代谢，肠道菌群失调表现为腹胀、消化不良等脾失健运的症状，因此，肠菌结构失调是脾主运化的现代内涵之一，RA 前状态脾虚肠菌平衡被打破，特定菌群蛋白表位诱发自身免疫，逐渐发展为 RA。

此外，RA 前状态患者多见瘦弱、乏力、纳少便溏等脾虚表现，相关证候分布的横断面调查证实，RA 早期多气血两虚证，中晚期多肝肾亏虚证^[19]。该特点符合脾胃虚弱，元气生化乏源，五脏失养，由脾虚转化为肝、脾、肾俱虚的慢性病病机转变的一般规律。同时也可推演 RA 前状态脾虚病机，RA 模型鼠在前状态期出现的体重下降、便溏、皮毛干枯等也符合脾虚气血不足表现。

4 RA 前状态以脾虚风湿痹阻为主要病机

RA 前状态发病属内外合邪，外有风湿浸淫，内有脾虚失运，以脾虚为本。脾胃亏虚则气血生化乏源，中州失运则气机升降失调。脾虚则外湿易侵，内湿易生；气虚则外风易干，血虚则内风易生；气血亏虚则四末机关失于濡煦，气机失调则易风湿邪气相合。脾虚风湿侵袭，留而不去，痹阻关节，发为 RA 前状态。风湿之邪稽留，随体质不同，或从阳而化热为风湿热毒胶结，或从阴化寒呈风、寒、湿夹杂，导致 RA 前状态向 RA 转变，故治疗之法，当予运脾祛风除湿，运脾除湿则菌群紊乱改善有望，运脾祛风则自身抗体降低可期。

5 结语

目前中医干预 RA 前状态研究较少，本文回顾典籍关于痹证病机认识，并尝试将 RA 前状态发病机制与部分中医证本质研究成果相结合，认为脾虚

湿阻与 RA 前状态肠道菌群-黏膜免疫紊乱联系紧密、风邪外袭与 RA 前状态自身抗体产生具有相关性，初步提出 RA 前状态以脾虚风湿痹阻为主要病机，治疗当以运脾祛风除湿为主。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:807-814.
- [2] 赵孟君,李桂叶,马丽,等. 自身抗体阳性对类风湿关节炎发病的预测价值 [J]. 中日友好医院学报, 2010, 24 (5): 278-280.
- [3] HEIMANS L, AKDEMIR G, BOER KV, et al. Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study) [J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18 (1): 23. doi: 10.1186/s13075-015-0912-y.
- [4] QUINN MA, EMERY P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention [J]. Clin Exp Rheumatol, 2003, 21 (5 Suppl 31): S154-S157.
- [5] 金伯泉. 医学免疫学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 183-185.
- [6] 周丽宁. 基于古方组方规律和中医体质学说探讨从肝脾论治早期类风湿关节炎 [J]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [7] 沈丕安. 类风湿关节炎临床诊疗 [M]. 北京:人民军医出版社, 2015:147.
- [8] 谷恒存,丁兴红,马哲龙,等. 蕲蛇水提液对佐剂性关节炎大鼠的免疫调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (10): 2676-2678.
- [9] 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.
- [10] MAEDA Y, KURAKAWA T, UMEMOTO E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68 (11): 2646-2661.
- [11] SCHER JU, SCZESNAK A, LONGMAN RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [J]. Elife, 2013, 2: e01202. doi:10.7554/elife.01202.
- [12] ZHANG X, ZHANG D, JIA H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment [J]. Nat Med, 2015, 21 (8): 895-905.
- [13] 吴振彪,朱平,王宏坤,等. 部分部队官兵类风湿关节炎及血清阴性脊柱关节病的流行病学调查 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 39 (18): 1696-1699.
- [14] 许崇卿,齐晓凤,施杞,等. 类风湿性关节炎之“痹”证

外邪的现代理解 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(11): 1883-1890.

[5] ARLESTIG L, MULLAZEHI M, KOKKONEN H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(6): 825-829.

[6] 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.

[7] PIANTA A, ARVIKAR SL, STRLE K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints [J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 2946-2956.

[8] 赵立平, 张旭, 赵宇峰, 等. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法: 中医药现代化的契机 [J]. 世界科学技术-中医药现代化(专论), 2011, 13(2): 201-205.

[9] 王建, 巩勋, 唐晓颇, 等. 1602 例类风湿关节炎患者中医证候分布特点的多中心横断面调查 [J]. 中医杂志, 2018, 59(11): 963-967.

Spleen Deficiency and Wind-damp Blockade are the Main Pathogenesis of Pre-rheumatoid arthritis State

ZHOU Donghai, WANG Qiao, FENG Jiong, WEN Chengping

School of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053

ABSTRACT Very early intervention is a significant research direction of rheumatoid arthritis (RA) prevention and treatment. Based on classical discourses and modern discuss on pathogenesis, this paper explores pathogenesis of pre-RA state in traditional Chinese medicine (TCM), and proposes that spleen deficiency and wind-damp blockade is the basic pathogenesis of pre-RA state. Specifically, spleen deficiency and wind attack causes autoantibody production; spleen deficiency and dampness blockade leads to intestinal flora imbalance; and deficiency of spleen and stomach results in mucosal immune disorder. Clinical features and animal models of pre-RA state are also characterized by spleen deficiency and wind-damp blockade. The discussion on the pre-RA state pathogenesis helps to use TCM to conduct very early intervention in RA.

Keywords pre-rheumatoid arthritis state; spleen deficiency; wind-damp blockade; wind pathogen

(收稿日期: 2019-09-10; 修回日期: 2019-10-15)

[编辑: 黄 健]

(上接第 563 页)

[薛生白. 湿热论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 47.

民出版社, 1957: 31.

[张锡纯. 医学衷中参西录(合订本) [M]. 石家庄: 河北人

苏宝刚. 金匱要略讲义 [M]. 北京: 学苑出版社, 1995: 29.

JIANG Liangduo's Understanding on Novel Coronavirus Disease from "Qi Failing to Control Fluid"

YANG Huasheng¹, WANG Lan²

1. Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100069; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT This paper introduces Professor JIANG Liangduo's understanding on etiology, pathogenesis and treatment methods of coronavirus disease (COVID-19) in traditional Chinese medicine. It is proposed that "qi failing to control fluid" is the key pathogenesis. Qi failing to control fluid causes yin fluid in lung transforming into phlegm-dampness, which presents the danger of internal blockade of phlegm-dampness and qi and yin deserting outwards. The disease is located in lung. The key to treatment is to protect major-qi in the chest and emphasize early application of medicines that invigorate qi. Dampness pathogen transforms into dryness with upper attack of toxin, and it can not be treated as disease of dampness-heat in middle jiao. Purgative method should be used with caution, and xuefen medicines should not be applied too early. Take care of heart and lung yang, and use pungent and warm heavy formula with caution. If there is no danger of internal blockade and external collapse, dampness-heat can be eliminated through purgation and diuresis to work slowly.

Keywords coronavirus disease; qi failing to control fluid; damp pestilence; dampness pathogen

(收稿日期: 2020-01-30; 修回日期: 2020-02-01)

[编辑: 邓 媛]