

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2025. 05. 006

# 从“营衰卫伐”探讨细胞焦亡与类风湿关节炎免疫微环境失调的相关性

李燕村, 朱姝, 王钰涵, 渠源, 刘源, 姜萍✉

山东中医药大学, 山东省济南市长清区大学科技园大学路4655号, 250355

**[摘要]** 类风湿关节炎(RA)是一种复杂的自身免疫性疾病,细胞焦亡的过度激活导致的免疫微环境失调是疾病进展的关键因素。基于中医营卫理论,认为“营衰卫伐”是RA的发病基础,细胞焦亡是“营衰卫伐”的微观体现,“营衰卫伐”可能与细胞焦亡及RA免疫微环境失调存在着潜在的关联。基于“营衰卫伐”提出RA的治疗原则,即疾病早期益卫固表、调营散邪,疾病中后期和营通滞、滋其化源。

**[关键词]** 类风湿关节炎;细胞焦亡;免疫微环境;营衰卫伐

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,主要表现为关节及其周围组织受累,其特征性在于炎症介质的过度释放和持续性滑膜炎。如果未及时进行干预治疗,RA可能导致骨和软骨的破坏,并最终发展为肢体残疾。流行病学调查显示,RA的全球患病率为0.18%~1.07%,我国RA患病率为0.28%~0.36%<sup>[2]</sup>,且呈逐渐上升趋势<sup>[3]</sup>,不仅导致患者生活质量下降,也为家庭和社会带来了较大的经济负担<sup>[4]</sup>。RA的病因与发病机制仍未完全明确,免疫微环境的紊乱被认为是RA发展的重要因素,多种免疫细胞和细胞因子参与了RA的病程进展<sup>[5]</sup>,炎症反应加剧了关节与滑膜的破坏<sup>[6]</sup>。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡形式,涉及炎症小体的激活、免疫细胞募集以及细胞内炎症因子释放等过程,过度的细胞焦亡会导致持久而严重的炎症反应<sup>[7]</sup>,从而破坏免疫微环境的平衡。滑膜细胞和成骨细胞的焦亡进一步加剧了RA的疾病进展<sup>[8]</sup>。

“营衰卫伐”源于《灵枢·营卫生会》,指营气不足,卫气运行失常,积郁脉中,复与营气相干,变生诸证<sup>[9]</sup>。我们认为,“营衰卫伐”这种营卫失和的状态与细胞焦亡及RA免疫微环境紊乱的病理

变化有相通之处。本文基于“营衰卫伐”理论探讨细胞焦亡与RA免疫微环境紊乱之间的关系,旨在丰富传统营卫理论的内涵,为中医药防治RA提供新的思路与借鉴。

## 1 “营衰卫伐”的理论内涵

《灵枢·营卫生会》言:“老者之气血衰,其肌肉枯,气道涩,五脏之气相搏,其营气衰少而卫气内伐,故昼不精,夜不瞑”,此处首次提到“营衰卫伐”,指老者气血亏虚,营卫气通行之路滞涩,五脏功能不相协调,在外之卫气向在内之营气索取补给,而内之营气无力补给,终至营卫两虚<sup>[10]</sup>。吴谦《订正伤寒论注》云:“营卫二者,皆胃中后天之谷气所生”,说明营卫同源源于中焦。清者为营,浊者化卫,正常状态下,营卫充足且循行正常,营行脉中、卫行脉外,营主滋润濡养、卫主温煦防御。当脏腑功能失调,脾胃亏虚,失于健运,则会导致营卫之气生成乏源,出现“营衰”的情况。此处虽仅言营气,实则亦有营卫不足之意<sup>[11]</sup>。营衰则津血不足,机体失于濡养,卫亏则御邪、温煦、调节腠理功能失常。而对于“卫伐”,可从卫气的生成与运行角度理解:一是营卫不足,卫气仍向营气内索;二是源于卫气的循行失调<sup>[12]</sup>。《素问·痹论篇》言:“卫气,水谷之悍气也,其气慄疾滑利,不能入于脉也”,指出卫气源于水谷精微中的慄悍部分,行于脉外,依赖于肺气的宣发作用布散于肌

基金项目:国家自然科学基金(82274481);山东省自然科学基金(ZR2023QH006);山东省研究生教育教学改革项目(SDYAL2023048)

✉ 通讯作者:lmldmd6617@163.com, (0531)68901654

表皮毛<sup>[13]</sup>，肺失宣发则卫气输布失调，郁于脉中。卫气内索营气、循行失调皆会导致营卫混杂，清浊相干，两者生理功能失常，继而产生阴阳失调、脏腑功能紊乱，并出现痰、瘀、毒等多种病理产物。

## 2 细胞焦亡是 RA 免疫微环境失调的重要机制

细胞焦亡又称细胞炎性坏死，是一种与炎症反应密切相关的程序性细胞死亡形式。炎症小体的活化是细胞焦亡发生的关键，尤其是核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 (NLRP1) 等炎症小体<sup>[14]</sup>通过介导下游效应因子含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase-1) 的前体剪切，从而激活 Caspase-1，进一步切割 gasdermin D (GSDMD) 蛋白，并使白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的前体裂解为活性形式。IL-1 $\beta$  不仅能够募集和激活其他免疫细胞，还诱导合成趋化因子如白细胞介素 18 (IL-18)，以及炎症因子如白细胞介素 6 (IL-6)，进而放大炎症反应，最终导致细胞焦亡的发生<sup>[15]</sup>。细胞焦亡伴随强烈炎症反应，造成了周围组织的破坏，并通过免疫细胞的过度激活引发免疫功能的紊乱，最终可能影响整个机体的免疫状态。

RA 作为一种系统性自身免疫性疾病，细胞焦亡参与了 RA 的发生与发展。免疫细胞、成纤维样滑膜细胞、软骨细胞的焦亡促进了多种细胞因子的释放，从而导致 RA 的免疫微环境紊乱。这种以炎症为主的免疫失调在一定程度上造成了 RA 关节腔内成纤维样滑膜细胞的增殖以及软骨的破坏，加快了疾病的进程<sup>[8]</sup>。研究表明，RA 患者体内高表达的五聚蛋白 3 (PTX3) 与补体 C1q 共同作用，可激活 NLRP3 小体，诱导 Caspase-1 介导的 CD14<sup>+</sup> 单核细胞焦亡<sup>[16]</sup>。RA 患者单核细胞、滑膜巨噬细胞中 Caspase-1 和 GSDME 表达增加，而其表达水平与 RA 的疾病活动度呈正相关<sup>[17]</sup>。此外，RA 滑膜中存在的中性粒细胞可通过细胞焦亡途径促进中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 的释放，进一步加剧炎症反应<sup>[18]</sup>。而研究<sup>[17]</sup>发现，通过抑制细胞焦亡可以显著改善 RA 动物模型中的关节炎症状，表明调控细胞焦亡过程对缓解 RA 临床症状具有重要意义。

## 3 “营衰卫伐”在 RA 免疫微环境失调和细胞焦亡中的作用

### 3.1 “营衰卫伐”是 RA 的发病基础

根据 RA 的临床表现，中医学多将其归为“痹证”“痿痹”等范畴，营卫不和与 RA 的发生密切

相关，易因痹致痿，痿痹并存<sup>[19]</sup>。早在《素问·痹论篇》即提出“荣卫之气，亦令人痹乎？……逆其气则病，从其气则愈，不与风寒湿合，故不为痹”，指出若营卫气血失调将导致风寒湿邪内侵，发为痹证。而营卫之气的功能与机体免疫系统的功能在本质上是相通的：营气运于脉中，输布精微，提供免疫功能的物质基础；卫气循于脉外，发挥免疫防御的功能效应<sup>[20]</sup>。

“营衰”是 RA 发生的内在基础，如《类证治裁》所言：“诸痹……良由营卫先虚，腠理不密，风寒湿乘虚内袭”。痹证的形成源于营卫亏虚，腠理不固，此时外邪易于侵袭机体，风、寒、湿等邪气痹阻于筋脉、关节、肌肉及骨骼，导致营卫运行滞涩，经络闭阻不通。“卫伐”在 RA 发病过程中表现出“内伐”与“外伐”两端：卫气“内伐”可导致营卫混杂，阻滞更甚；而“外伐”则是因 RA 患者常受风寒湿邪侵袭，本已亏虚的卫气奋起攻伐外邪，而失其固护营阴之功，致使营阴进一步外泄、耗伤，加重“营衰”。RA 患者初期表现为营卫运行滞涩行涩、邪在经脉的关节疼痛、肿胀及酸楚等症状；随着疾病进展，后期则营卫俱损，邪内舍于脏腑，耗损肝肾，出现肌瘦骨枯、腰膝酸软等症，最终由痹至痿<sup>[21]</sup>。

### 3.2 细胞焦亡是“营衰卫伐”的微观体现

细胞焦亡能在病原微生物侵袭后迅速清除受损细胞，并释放促炎因子以激活机体的免疫反应，募集免疫细胞至病原部位，从而增强机体对感染的抵御能力，维持细胞稳态<sup>[22]</sup>，这一过程与卫气御邪功能高度相似。当营卫和调，机体功能代谢正常，体内细胞焦亡亦处于稳态，而当机体营卫功能失调时，则可能伴有超出正常范围的细胞焦亡状态，引发免疫细胞过度激活，导致免疫功能紊乱。正常细胞的过度焦亡及细胞外基质的降解，是“营衰”的微观体现<sup>[23]</sup>。同时，营卫亏虚，复感外邪，卫气外伐抗邪无法固护营气，又内伐入脉与营气混杂，使得清浊相干，营阻卫涩，继而导致气机失调，气血津液运行紊乱，津停为痰，血凝成瘀，正如细胞焦亡过程中伴有的大量炎症介质的释放。痰瘀阻于脉中，影响营卫生成使得营卫更虚，又阻滞营卫运行使得营卫更为滞涩，进一步加重机体脏腑、气血功能失常。

### 3.3 “营衰卫伐”与细胞焦亡和 RA 免疫微环境失调存在潜在关联

“营衰卫伐”揭示了 RA 发病与细胞焦亡的内

在微观机制,并将细胞焦亡与 RA 免疫微环境失调两者进行关联。“营衰”则营卫不足,“卫伐”则营卫紊乱,此时细胞焦亡过度激活,扩大炎症反应,造成免疫微环境紊乱失调。而由于营卫不足且不和,正如《素问·痹论篇》所言:“逆其气则病”,此时易“与风寒湿和”发为 RA。可见 RA 和细胞焦亡皆与“营衰卫伐”具有密切联系,存在相近的病理机制;细胞焦亡时大量炎症因子的释放,类似于营卫运行滞涩产生痰浊、瘀血,痰浊、瘀血皆与免疫功能异常以及疾病活动程度密切相关<sup>[24]</sup>,而瘀血反映为 RA 患者出现的高凝状态<sup>[25]</sup>。若郁而化热,或素体阳亢者,则变生热毒,导致局部红肿热痛,加重 RA 的免疫微环境紊乱。痰可致瘀、瘀可致痰,痰瘀互生而形成恶性循环<sup>[26]</sup>,久之痰瘀互结,胶结难解,如朱震亨《金匱钩玄》所言:“痰挟瘀血,遂成窠囊”,使得营卫更为滞涩,营卫生成受阻,“营衰”更重,筋骨肌肉不得濡养,继发 RA 的肌肉减少、骨质破坏等并发症<sup>[27]</sup>,由痹向痿发展。此时“卫伐”也进一步加重,虚衰的卫气继续向营内索,与营混杂,且此时由于卫气虚衰已无力“外伐”,邪气入侵无力抗邪,导致内外合邪,如《素问·痹论篇》所言:“五脏皆有合,病久而不去者,内舍于其合也”。RA 日久则病由在筋脉肉皮骨的“五体痹”内传于相应脏腑,转为“五脏痹”即出现多器官受累,出现 RA 合并肺间质改变、心包炎等。

#### 4 基于“营衰卫伐”探析 RA 的临床治疗

“营衰卫伐”是细胞焦亡和 RA 免疫微环境失调的共同机制,故调补营卫是 RA 的关键治则,临床上应根据 RA 的病程在治疗上有所侧重。

##### 4.1 疾病早期:益卫固表,调营散邪

RA 发病早期,多因卫表不固,初感风寒湿邪所致,病方入经,症见肢体关节疼痛、屈伸不利,初起可伴有表证症状;细胞焦亡亦处于早期,尚未出现炎症因子的大量蓄积。此时可以益卫固表、调营散邪为主。药用桂枝、白芍调和营卫,散邪解肌,并以黄芪、白术等益肺脾、助卫气,缓解“卫伐”,使卫气不再内伐混于营气,且有助于卫气御邪于外。代表方如桂枝汤类方<sup>[28]</sup>,并在临床治疗时,根据风、寒、湿、热邪气偏盛进行组方加减。研究<sup>[29]</sup>发现,桂枝芍药知母汤可显著降低 RA 成纤维样滑膜细胞 Caspase-1,抑制 NLRP3 活化,并促进该细胞凋亡;白虎桂枝汤亦在改善 RA 细胞焦

亡方面发挥作用,可以抑制关节炎大鼠模型 NLRP3 炎症小体的激活,减少 IL-1 $\beta$ 和白细胞介素 18(IL-18)的释放,改善关节炎症和骨侵蚀<sup>[30]</sup>。又《医宗必读·卷十·痹》言:“治风先治血,血行风自灭”,再观 RA 之病因,无论寒热皆兼风邪,故在 RA 治疗时应注意调营补血、养血活血,可投以当归、川芎等<sup>[31]</sup>。

##### 4.2 疾病中后期:和营通滞,滋其化源

随着 RA 病情进展,营卫混杂愈发严重,导致气血通行滞涩,痰瘀痹阻,症见关节持续疼痛、肿胀、僵硬,可见皮下结节、瘀斑等。病久迁延不愈,营卫愈加衰损,筋骨肌肉无以濡养,渐由痹转痿,症见肌肉瘦削、骨质破坏;同时出现“体痹及脏”“体脏合痹”的情况<sup>[32]</sup>,内舍于肺则喘嗽憋闷,内舍于心则心悸气短。此时细胞焦亡亦处于过度激活状态,呈现亢盛的免疫炎症反应,出现组织细胞焦亡坏死,免疫微环境紊乱,严重影响机体功能。在本阶段调补营卫法可继续使用,并注重和营通滞以化痰瘀、通经络。代表方如双合汤,方以桃仁、红花、当归、川芎等活血通络止痛,半夏、陈皮、茯苓健脾行气化痰。临床观察<sup>[33]</sup>发现,双合汤联合甲氨蝶呤可减轻痰瘀痹阻证 RA 患者的临床症状,减轻机体炎症反应和氧化应激反应。另有研究<sup>[34]</sup>证实,以桃红四物汤加防风、鸡血藤等化裁而来的痹通方含药血清可减少 RA 成纤维样滑膜细胞焦亡,有效抑制 NLRP3 小体活化,改善炎症损伤。若营卫气血亏虚,体脏合痹,痹痿并存,则应益脾胃以滋营卫化源,补肝肾以荣筋肉肌骨。代表方如独活寄生汤,以人参、黄芪、茯苓、地黄、当归气血同补,同时以杜仲、牛膝、桑寄生等补养肝肾。研究发现,应用独活寄生汤加味治疗 RA 可缓解疼痛症状,改善中医证候积分,降低炎症因子水平<sup>[35]</sup>,且独活寄生汤能够调控 NLRP3/Caspase-1 通路,显著抑制 RA 模型大鼠软骨细胞焦亡<sup>[36]</sup>。

#### 5 结语

RA 发病机制复杂,而细胞焦亡的过度激活导致了免疫微环境的紊乱和炎症反应的加剧,进而促进了 RA 的发生和发展。基于中医营卫理论,提出“营衰卫伐”是细胞焦亡与 RA 免疫微环境失调的共同病机,营卫不足与不和贯穿 RA 发病的始终,故临床治疗可根据 RA 的不同病程阶段对营卫进行调补。中药复方具有多成分、多靶点的作用特点,能够全面调节免疫微环境,抑制细胞焦亡,减轻炎

症反应,从而有效缓解 RA 症状,延缓疾病进展。但目前基于细胞焦亡表型探究中医药治疗 RA 机制的领域仍需要深入,同时应开展更多高质量的临床试验,验证中医药治疗 RA 的疗效和安全性,以提供更加科学、有效的治疗方案。

## 参考文献

- [1]SMOLEN JS, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001. doi: 10.1038/nrdp. 2018. 1.
- [2]曾小峰,邹和建. 风湿免疫内科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2021:112-131.
- [3]赵军一,赵凤,曲冰佳,等. 1990-2019 年中国类风湿性关节炎疾病负担现状和趋势分析[J]. 中国卫生统计, 2024,41(3):344-348,353.
- [4]耿研,谢希,王昱,等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志,2022,61(1):51-59.
- [5]唐今扬,周彩云,王鑫,等. 金藤清痹颗粒通过调节免疫微环境对类风湿关节炎大鼠的干预作用[J]. 中成药, 2022,44(11):3459-3468.
- [6]王涛,李志军. 类风湿关节炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学,2020,18(2):170-171.
- [7]RAO Z, ZHU Y, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [8]ZHOU Q, LI T, FANG G, et al. Bioactive molecules against rheumatoid arthritis by suppressing pyroptosis[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(7):952.
- [9]刘伟. 论“卫气内伐”[J]. 山东中医药大学学报,2009, 33(4):274-275.
- [10]迟华基. 内经选读[M]. 北京:高等教育出版社, 2008:101.
- [11]邢飞,刘伟. “营气衰少,卫气内伐”致失眠机理探讨[J]. 北京中医药,2020,39(1):48-49.
- [12]高璐,徐宁阳,曹宇博,等. 基于“卫气内伐”理论探讨冠状动脉周围脂肪组织调节动脉粥样硬化发生发展的机制[J]. 中华中医药杂志,2024,39(2):588-591.
- [13]郭萄,贾国兵,谢慧,等. 从“肾-肺-卫”论鼻鼽的发生与辨治[J]. 中医杂志,2022,63(22):2179-2182.
- [14]YANG X, ZHAN N, JIN Y, et al. Tofacitinib restores the balance of  $\gamma\delta$ Treg/ $\gamma\delta$ T17 cells in rheumatoid arthritis by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. Theranostics, 2021, 11(3):1446-1457.
- [15]TIAN J, WANG XL, WANG LC, et al. Qiangli Wuhu mixture alleviates LPS-induced pneumonia by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway: a study based on network pharmacology[J]. Pharm Biol, 2021, 60(1):1331-1340.
- [16]WU XY, LI KT, YANG HX, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2019, 106:102336. doi: 10.1016/j.jaut. 2019. 102336.
- [17]ZHAI Z, YANG F, XU W, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced caspase 3/gasdermin E-mediated pyroptosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(3):427-440.
- [18]CHEN KW, MONTELEONE M, BOUCHER D, et al. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps [J]. Sci Immunol, 2018, 3(26): eaar6676.
- [19]张鸣鹤,张立亭. 论痿痹[J]. 山东中医学院学报, 1989,13(2):27-28.
- [20]杨静,田雪梅,王金海,等. 基于“营卫”理论探析经方辨治类风湿关节炎[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(6):45-49.
- [21]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.
- [22]SHARMA BR, KANNEGANTI TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. Nat Immunol, 2021,22(5):550-559.
- [23]陈双,谢林. 基于虚痰瘀探讨细胞焦亡与腰椎间盘突出性疾病的相关性[J]. 山东中医杂志, 2024,43(3): 258-263.
- [24]廖焰,徐浩东,刘瑞华,等. 正邪论之风湿痰瘀对免疫稳态的影响[J]. 中国医药导报,2022,19(28):120-123.
- [25]赵会,赵鸿芳,王森,等. 类风湿关节炎合并焦虑抑郁患者中医证型分布及与凝血指标相关性分析[J]. 风湿病与关节炎,2024,13(3):7-12.
- [26]刘慧倩,陈红梅,李如辉. 痰、瘀关系病机理论发微与相关治疗方案的优化[J]. 浙江中医药大学学报, 2021,45(12):1273-1277,1284.
- [27]赵亚菲,潘文萍,王占奎. 类风湿关节炎合并肌少症的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2023,12(8):65-70.
- [28]刘曜,王丽敏. 桂枝汤类方调和营卫治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(10): 63-66.
- [29]杜晨飞,郑福增,杨少祥,等. JAK2/STAT3 信号在桂枝芍药知母汤改善类风湿关节炎滑膜细胞增殖、凋亡和 NLRP3 炎症小体活化中的作用[J]. 中药材, 2023, 46(11):2837-2843.