◆文献综述◆

基于肠屏障损害探讨类风湿关节炎脾虚湿毒蕴结病机的生物学基础

官美惠[1]，黄艺晨[1]，韩婷芬[1]，谢志军[2]，孙静[1]

1. 浙江中医药大学附属第二医院，浙江 杭州 310005；2. 浙江中医药大学基础医学院，浙江 杭州 310053

［摘要］类风湿关节炎（RA）是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病，严重影响患者生活质量。中医认为RA基本病机以脾虚为本，湿毒为标，脾虚湿毒蕴结是RA重要病机。现代医学提出的肠屏障破坏下，肠道菌群失衡、肠道致病菌及其代谢产物增加，导致炎症因子分泌增加，引起免疫系统紊乱，从而诱发RA的病理机制与中医RA脾虚湿毒蕴结病机相类似。笔者以肠屏障与中医脾生理、病理方面的联系为切入点，从肠道机械屏障、免疫屏障、生物屏障、肠道菌群等方面探讨了RA脾虚湿毒蕴结病机的生物学基础，为中西医防治RA提供新思路。

［关键词］类风湿关节炎；肠屏障；肠道菌群；脾虚湿毒蕴结

［中图分类号］R593.22 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）01-0013-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.01.003

Study on Biological Basis of Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis with Accumulation of Spleen Deficiency and Dampness Toxin Based on Intestinal Barrier Dysfunction

GUAN Meihui, HUANG Yichen, HAN Tingfen, XIE Zhijun, SUN Jing

Abstract: Rheumatoid arthritis(RA) is a chronic, systemic autoimmune disease with erosive, symmetric polyarthritis as its main clinical manifestation, which seriously affects the quality of life of patients. Chinese medicine believes that the basic pathogenesis of RA is that spleen deficiency is the root, and dampness toxin is the branch, and that the accumulation of spleen deficiency and dampness toxin is the important pathogenesis of RA. Under the destruction of the intestinal barrier proposed by modern medicine, the imbalance of intestinal flora and the increase of intestinal pathogens and their metabolites lead to the increase of the secretion of inflammatory factors, causing the disorder of the immune system, thus inducing RA. The above pathological mechanism is similar to the pathogenesis of RA with accumulation of spleen deficiency and dampness toxin in Chinese medicine. Taking the connection between the intestinal barrier and the physiology and pathology of spleen in Chinese medicine as the breakthrough point, the authors discussed the biological basis of the pathogenesis of RA with accumulation of spleen deficiency and dampness toxin from the aspects of intestinal mechanical barrier, immune barrier, biological barrier, intestinal flora, etc., providing new ideas for the prevention and treatment of RA by Chinese medicine and western medicine.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Intestinal barrier; Intestinal flora; Accumulation of spleen deficiency and dampness toxin accumulation knot

［收稿日期］2022-03-04
［修回日期］2022-10-25
［基金项目］浙江省中医药科技计划重点研究项目（2020ZZ006）；国家重点研发计划项目（2018YFC1705500）
［作者简介］官美惠（1996-），女，在读硕士研究生，E-mail：306688496@qq.com。
［通信作者］孙静（1980-），女，博士，主任中医师，E-mail：2024437137@qq.com。

类风湿关节炎(RA)是一种主要由免疫耐受异常和免疫紊乱引起的，以关节滑膜炎、血管翳形成和骨质破坏为特征的慢性自身免疫性疾病，其病因复杂，致残率高[1]。中医将RA归属于痹证、历节风、厄痹等范畴，其基本病机以脾虚为本，湿毒为标，属本虚标实。研究表明，RA关节滑膜炎症、肿痛发生的原因，与脾虚邪郁日久，湿毒内生，留置肢体经络关节密切相关[2-3]。

中医脾生理功能正常可维持肠屏障完整，调节免疫平衡。现代研究认为肠屏障损害，使肠道微生物失调，有害微生物成为肠道局部的优势菌；优势菌通过分泌一些炎性因子引起免疫紊乱，抑制调节性T细胞(Treg)，促进辅助性T细胞17(Th17)和辅助性T细胞1(Th1)的增殖分化，激活B细胞产生抗环瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)；肠道中产生的ACPA可进入循环，迁移到关节局部诱发RA[4-5]。RA一系列病理过程与中医脾虚湿毒蕴结在RA中的致病机制相符合。笔者从肠屏障损害角度探讨RA脾虚湿毒蕴结病机的生物学基础，为中西医结合预防及治疗RA提供新思路。

1 肠屏障稳态是脾胃正常发挥功能的关键

中医“脾为之卫”是中医脾生理功能的高度概括，“五藏六府，心为之主……脾为之卫，肾为之主外”。中医认为脾有抵御外邪，保护机体的功能[6]。人体抵御疾病能力的强弱赖于五脏功能正常发挥，脾统四脏，脾运化正常及中焦脾土升降有序，卫气充盛而使体坚难伤；脾充养肌肉，形成物理屏障防御外邪的入侵[7]。可见“脾为之卫”与肠道帮助机体消化代谢、免疫防御等功能相符。

肠道作为人体重要的消化器官及最大的免疫器官，是脾胃功能发挥的主要部位。肠功能完整、菌群平衡是脾胃功能正常发挥的基础[8-9]。肠屏障具有防止有害物质，如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环的作用，与“脾为之卫”功能相似。肠屏障主要由肠道机械屏障、免疫屏障和生物屏障等组成，其中机械屏障由完整的肠黏膜上皮细胞及紧密连接蛋白(TJ)为结构基础，脾虚状态下，肠黏膜上皮保护作用减弱，肠道通透性增高，肠黏膜机械屏障受损，而益气健脾中药，如党参、白术等可调控小鼠小肠上皮细胞增殖，促进小肠黏膜功能修复[10-11]。肠道免疫屏障主要由肠道相关淋巴细胞组织(GALT)和弥散免疫细胞组成，GALT又分为派尔集合淋巴结、孤立淋巴滤泡和肠系膜淋巴结，其共同构成了体内最大的淋巴网络，对抵抗、防御病原物质及维持自身免疫稳态起重要作用[12]。脾与免疫稳态密切相关，免疫网络表达异常、肠道局部免疫功能低下与脾虚存在相关性，研究发现补脾复方四君子汤可改善肠黏膜相关淋巴组织损伤[13-15]。肠道菌群主要包括黏膜菌群和肠腔菌群，形成了一个多层次的肠道微生物屏障。益生菌是肠道生物屏障的主要成员，研究发现脾虚可出现肠道菌群失衡，益生菌数量减少以及其菌落丰度降低现象，而补中益气汤可使脾虚患者的肠道菌群稳态升高，减少致病菌[16-17]。这些表明肠屏障是脾之为卫的脾生理功能的微观映射。

2 肠屏障受损是RA脾虚为本的病理基础

中医认为脾虚运化无权，气血营卫无源化生，营阴不足，卫失濡养，卫气不固，腠理疏松，外邪易袭而成痹证。RA患者发病前多见体瘦、食少、乏力、便溏等脾虚湿困、气血亏虚症状，与肠道屏障受损所表现的肠黏膜通透性增高、消化吸收异常、固有层离子传输障碍及水电解质吸收减少等病理表现高度吻合。“邪之所凑，其气必虚”“至虚之处，便是容邪之所”，脾虚失卫，肠道屏障损害可能是RA发病重要条件。

2.1 肠道机械屏障 肠道机械屏障作为抵御外邪的第一道防线，属于中医正气范畴。脾虚正气不足，卫外失司，肠道机械屏障破坏，致病菌、毒素等外邪入侵，激活免疫应答，破坏TJ。研究发现，在RA发病早期即可出现肠道机械屏障功能破坏，新发病和确诊的RA患者在RNA水平和免疫组织学上显示，TJ在肠上皮细胞中的表达低于健康对照组[18]。通过封闭带毒素减少肠道TJ蛋白的表达，可诱导T细胞介导的黏膜炎症，并控制免疫细胞从肠道向关节的迁移。在脾虚护卫失司，TJ减少、肠道通透性增加的情况下，肠道保护介质(RvD5n-3DPA)和白细胞介素(IL)-10的表达亦相对应的下调，补充RvD5n-3DPA可恢复肠道屏障功能，实验证实增强TJ的表达可减轻RA小鼠模型的关节炎症状[19-20]。因此，肠道机械屏障受损是RA脾虚失卫原因之一。

2.2 肠道免疫屏障 Th17和Treg的平衡是维持肠道免疫稳态的重要因素，其失调在RA的发病过程中

起一定作用。Treg细胞是一类特异性表达叉头状或翅膀状螺旋转录因子，其主要分泌抑制性细胞因子IL-10及转化生长因子(TGF-β)等，对效应T细胞具有调控作用，同时可与树突状细胞配体相互作用，防止对肠道内共生菌群产生过度免疫应答，促进免疫耐受生成，在RA发生发展中具有积极作用[21]。Th17是一种T细胞亚群，其可分泌IL-17、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎细胞因子，促进基质金属蛋白酶产生，破坏组织、关节软骨和骨，在RA患者中，TNF-α分泌增加能抑制叉头状转录因子3磷酸化水平及Treg增殖，而Treg减少可相应导致免疫耐受降低，对ACPA的黏膜免疫耐受下降是早期RA患者重要特征[22-23]。通过补气健脾类方药可改善肠道免疫屏障，调节肠道Treg/Th17平衡[24]。由此可见肠道免疫屏障紊乱，免疫耐受降低可能是RA脾虚证的重要病理基础。

2.3 肠道生物屏障 脾主运化与肠道菌群在机体消化吸收中相互为用，脾主运化以化生气血，增强正气，抗病御邪。同时，“脾为之卫”功能发挥亦包括肠道菌群的免疫防御作用。在机体健康状态下，肠道菌群作为对抗病原体的重要生物屏障，当其稳态破坏、屏障削弱后，会引起致病菌等外邪定植及侵入。RA患者的肠道生物屏障内普遍存在菌群结构变化，原籍细菌数量减少[5]。在结肠内容物中观察到的肠道正常菌群的部分枯竭可以加重RA模型小鼠症状[25]。以乳杆菌、双歧杆菌和脆弱拟杆菌为代表的益生菌种群数量显著降低，其水平下降会引起肠通透性增加，导致可以预防RA模型小鼠发病的物质，如丁酸盐等短链脂肪酸生产减少[26-27]。人类益生菌脆弱拟杆菌的荚膜多糖A可诱导$CD4^+$ T细胞转化为Treg细胞，从而缓解大鼠RA症状；乳杆菌中副干酪乳杆菌和干酪乳杆菌被证明可通过自身蛋白酶，选择性地降解促炎细胞因子来减少炎症[28]。实验研究发现益生菌可减弱RA滑膜细胞的增殖、迁移、侵袭及炎性因子分泌[29]。这些研究提示肠道屏障功能受损可能是RA脾虚为本的病理基础。

3 肠道菌群失调是RA湿邪困阻的重要因素

内湿是脾虚的病理产物，也是RA主要发病因素，适宜的湿度对菌群繁殖、传播具有必要性，有学者提出湿邪并非单指水湿，其本质包括需要一定湿度而生长繁殖的细菌[30-31]。研究表明内湿与肠道菌群紊乱联系密切，湿浊内生，肠腑功能受到影响，肠道菌群会发生相应改变[32-33]。肠道菌群失衡可影响人体局部邪正平衡、水谷精微运化，具有湿性黏滞，缠绵难愈等特点，其与湿邪致病有诸多相似之处[34]。

肠道菌群失调在RA发生发展中起重要作用[35]。RA湿邪困阻状态下，生物屏障被削弱，益生菌如拟杆菌属、乳杆菌、双歧杆菌、类杆菌属等数量降低，而分节丝状菌(SFB)、普雷沃特氏菌、柯林斯氏菌等在RA患者中增多，从而造成肠道菌群失衡的局面[36]。正常肠道菌群可促进机体对营养物质的消化吸收，肠道菌群失调，会出现与RA早期相关食量减少、腹泻或便溏及精神倦怠等脾虚湿困，运化不足等症状。以药测证亦可证明，通过具有燥湿作用等中药可使肠道菌群趋近平衡[37]。有研究发现调节肠道黏膜、菌群可使RA疾病严重程度降低约40%[38]。由此可见，脾虚湿困状态下，生物屏障紊乱、肠道微生物失调与RA发生发展联系紧密。

4 肠道致病菌加重免疫系统紊乱是RA湿蕴成毒的病理实质之一

脾虚运化无权，水津不能四布，反聚为湿，久蕴可成湿毒。湿毒具有缠绵难愈、病情和症状多变的致病特点。故RA患者中常表现为慢性病程，余毒未尽，蛰伏体内，正气虚则湿毒复炽，陈疴再犯，病情反复发作；亦有突然发病，病势重、病程长者。毒借湿质，湿挟毒性，多直伤脏腑经络，困脾伤胃，久滞不解，此正是难搜剔驱除，反复发作极易损形坏体的主要原因。在脾虚湿困条件下，肠道菌群失衡，有利于致病菌的生长，使致病菌和相关产物等毒邪可直接侵袭肠黏膜，导致肠道屏障进一步受损，下层黏膜易位和暴露增加，触发炎症小体激活，增强Toll样和NOD样受体信号表达，导致炎症因子如IL-6，IL-23等分泌[39]。促炎环境可引起或进一步加重如Th17/Treg等免疫系统失衡，引发RA或致使原有的RA加重[40]。

RA患者生物失调和肠道炎症等病理表现伴随整个病程。在RA模型小鼠早期可观察到肠屏障受损，肠道菌群失调，细胞因子如IL-17、IL-22和IL-23浓度升高[41]。小肠中上调的Th17与肠道SFS密切相关，其SFB相关分子如三磷酸腺苷(ATP)、血清淀粉样蛋白A等的积累进一步促进Th17自身反应性诱导，使Th17可在全身范围内迁移，并引发广泛的下

游自身免疫反应，引起关节炎症反应[28]。在RA患者中发现迟缓埃格特菌、产气柯林斯菌等致病细菌增加，这些致病菌可促进肠道炎症，增强RA模型小鼠肠道通透性[42]。此外，IL-6及TNF-α 2种炎症因子可在肠道致病菌下刺激单核巨噬细胞产生，高水平IL-6可刺激B淋巴细胞合成抗体，促进类风湿因子的生成，继而加重炎症反应，促进软骨组织损伤；TNF-α则可促进白细胞的合成与分泌，释放超氧化物和蛋白水解物，损害关节组织[43]。肠道致病菌、细胞因子、炎性介质及免疫复合物等都属于“毒”邪，毒邪伤正败体，破坏机体生理功能、组织器官，可引发RA发病，并在RA发展过程中引起关节骨质疏松、骨质破坏或毒伤脏腑等表现[44]。以上表明肠屏障功能损害，肠道微生物失衡等脾虚湿困条件下，肠道致病菌及其代谢产物增加，炎症因子分泌及免疫系统紊乱是RA脾虚湿蕴成毒病理实质之一。

5 小结

综上所述，RA脾虚湿毒蕴结病机为RA疾病之初，肠道屏障受损，脾胃已虚，导致运化失职，水湿困脾，肠道菌群失调。肠屏障受损为RA脾虚为本的病理基础，肠道菌群失调是导致RA湿邪困阻的重要因素，RA湿蕴成毒病理改变多与肠道致病菌导致炎症因子增加、造成免疫系统紊乱有关。从肠屏障损害角度为切入点，阐释肠道屏障在RA发生发展过程中的中医物质基础，可为健脾祛湿解毒为主的中医药治疗RA提供理论基础。

[参考文献]

[1] 李从义. 从湿毒辨证论治疟痹[J]. 中医研究，2010，23(6)：59-61.
[2] 谢志军，温成平，王新昌，等. 解毒通络祛湿法治疗活动期类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2008，14(11)：865-867.
[3] 温成平，金晨宇，许志良，等. 解毒通络利湿方及拆方对实验性类风湿性关节炎抗炎镇痛及调节免疫作用的比较研究[J]. 中国中药杂志，2007，32(13)：1306-1310.
[4] 王安. 基于“脾为之卫”探讨益气解毒方对急性放射损伤小鼠的防护研究[D]. 北京：北京中医药大学，2020.
[5] ZAISS M M，JOYCE W H，MAURO D，et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol，2021，17(4)：224-237.
[6] 王珍，刘友章，王秀丽. “脾为之卫”理论浅探[J]. 新中医，2011，43(3)：5-7.
[7] 何晶，罗湛滨. 浅析“脾”的护卫功能[J]. 世界中西医结合杂志，2015，10(7)：1016-1018.
[8] 孙慧慧，罗嗣雄，刘永芳，等. 基于“脾为之卫”理论探讨肠道黏膜免疫与类风湿关节炎的中医机制[J]. 中医学报，2021，36(3)：506-510.
[9] 陈海若，肖冲，郑川，等. 基于“脾为之卫”论肠道菌群与结肠炎癌演进[J]. 中医肿瘤学杂志，2022，4(1)：13-17.
[10] 许月月，陈敏，谢欣，等. 从“脾为之卫”浅析腹泻型肠易激综合征肠黏膜机械屏障损伤机制[J]. 陕西中医，2021，42(8)：1096-1099.
[11] 张子理，陈蔚文. 党参、黄芪、白术、甘草提取部位对小肠上皮细胞增殖的影响[J]. 中药药理与临床，2002，18(1)：10-12.
[12] MOWAT A M，VINEY J L. The anatomical basis of intestinal immunity[J]. Immunol Rev，1997，156：145-166.
[13] 刘晓琳，高天舒. 基于“脾为之卫”论“壮火”与自身免疫性甲状腺炎[J]. 中医药学报，2021，49(5)：1-4.
[14] 陈永辉. 健脾止泻颗粒对脾虚泄泻患儿消化吸收与肠道局部免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志，2001，9(2)：90-91.
[15] 刘琳，李岩. 四君子汤对胃肠道药理作用的研究进展[J]. 医学综述，2019，25(5)：990-994.
[16] 黄文武，彭颖，王梦月，等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(11)：8-15.
[17] 张美玉，吴泳锡，王一竹，等. 补气中药通过调节肠道菌群治疗脾虚证的研究进展[J]. 中草药，2021，52(17)：5430-5436.
[18] TAJIK N，FRECH M，SCHULZ O，et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis[J]. Nat Commun，2020，11(1)：1995.
[19] ROONEY C M，MANKIA K，EMERY P. The Role of the Microbiome in Driving RA-Related Autoimmunity[J]. Front Cell Dev Biol，2020，8：538130.
[20] BALAKRISHNAN B，LUCKEY D，TANEJA V. Autoimmunity-Associated Gut Commensals Modulate Gut Permeability and Immunity in Humanized Mice[J]. Mil Med，2019，184：529-536.
[21] FURUSAWA Y，OBATA Y，HASE K. Commensal microbiota regulates T cell fate decision in the gut[J]. Semin Immunopathol，2015，37(1)：17-25.
[22] DOWNS-CANNER S，BERKEY S，DELGOFFE G M，et al. Suppressive IL-17A$^+$Foxp3$^+$ and ex-Th17 IL-17A^{neg}Foxp3$^+$ T_{reg} cells are a source of tumour-associated Treg cells[J]. Nat Commun，2017，8：14649.
[23] KASTBOM A，ROOS L K，ZIEGELASCH M，et al. Changes in anti-citrullinated protein antibody isotype levels in relation to disease activity and response to treatment in early rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol，2018，194(3)：391-399.
[24] 蒋海燕，张士强，杨蕴，等. 基于“肺与大肠相表里”研究健脾固肠方通过调节肠道免疫平衡抑制肺癌小鼠肿瘤转移的机制[J]. 上海中医药杂志，2020，54(3)：91-96.
[25] DOROZYNSKA I，MAJEWSKA-SZCZEPANIK M，MARCINSKA

K，et al. Partial depletion of natural gut flora by antibiotic aggravates collagen induced arthritis（CIA）in mice[J]. Pharmacol Rep，2014，66(2)：250-255.

[26] MENA-VAZQUEZ N，RUIZ-LIMON P，MORENO-INDIAS I，et al. Expansion of Rare and Harmful Lineages is Associated with Established Rheumatoid Arthritis[J]. J Clin Med，2020，9(4)：1044.

[27] HUI W，YU D，CAO Z，et al. Butyrate inhibit collagen-induced arthritis via Treg/IL-10/Th17 axis[J]. Int Immunopharmacol，2019，68：226-233.

[28] DU TEIL E M，GABARRINI G，HARMSEN H，et al. Talk to your gut： the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis[J]. FEMS Microbiol Rev，2019，43(1)：1-18.

[29] 赵燕. 类风湿关节炎微生物组与免疫机制的研究[D]. 济南：山东师范大学，2020.

[30] 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.

[31] 赵振昌，李守成，于凯成，等. 对祖国医学“六淫学说”的认识[J]. 吉林中医药，1980，2(2)：8-10.

[32] 王菁. 基于“脾恶湿”探讨湿因素对大鼠各肠段免疫因子和肠道菌群的影响[D]. 北京：北京中医药大学，2014.

[33] 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.

[34] 骆文青，李志宇，段巧，等. 从微生态失衡角度阐释“无湿不成痹”理论——以类风湿关节炎为例[J]. 浙江中医药大学学报，2020，44(2)：125-128.

[35] SCHER J U，LITTMAN D R，ABRAMSON S B. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases[J]. Arthritis Rheumatol，2016，68(1)：35-45.

[36] ROONEY C M，MANKIA K，MITRA S，et al. Perturbations of the gut microbiome in anti-CCP positive individuals at risk of developing rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology（Oxford），2021，60(7)：3380-3387.

[37] 刘丽，康安，刘春样，等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎小鼠炎症及肠道菌群的影响[J]. 南京中医药大学学报，2021，37(1)：47-53.

[38] HILA B，TOMER B，NIR W，et al. Tuftsin-Phosphorylcholine Maintains Normal Gut Microbiota in Collagen Induced Arthritic Mice[J]. Front Microbiol，2017，8：1222.

[39] BRANDL C，BUCCI L，SCHETT G，et al. Crossing the barriers：Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis[J]. Eur J Immunol，2021，51(4)：798-410.

[40] SUN C，LUO Y，TONG H，et al. Usefulness of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis with myelodysplastic syndrome：A case report and literature review[J]. Medicine（Baltimore），2018，97(25)：e11179.

[41] JUBAIR W K，HENDRICKSON J D，SEVERS E L，et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation[J]. Arthritis Rheumatol，2018，70(8)：1220-1233.

[42] NEMOTO N，TAKEDA Y，NARA H，et al. Analysis of intestinal immunity and flora in a collagen-induced mouse arthritis model：differences during arthritis progression[J]. Int Immunol，2020，32(1)：49-56.

[43] 王洁，卞莹莹，张川，等. 肿瘤坏死因子及其受体在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 药学实践杂志，2017，35(4)：289-293.

[44] 王建，巩勋，姜泉. 从伏邪理论探讨类风湿关节炎病因病机[J]. 浙江中医药大学学报，2017，41(9)：719-723.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）