

DOI: 10. 13288/j. 11 - 2166/r. 2015. 13. 003

中医湿病的现代认识

汪海东¹, 吴 晴², 王秀薇³, 王少墨³, 王庆其^{3*}

(1. 复旦大学附属华东医院, 上海市静安区延安西路 221 号, 200040; 2. 上海交通大学附属上海市第一人民医院; 3. 上海中医药大学附属龙华医院)

[摘要] 简要概括中医学对湿病的认识及其特性。结合现代医学对湿病的研究, 认为湿病的病理机制是局部组织微循环代谢紊乱和炎症反应的始动阶段, 湿病的发生是机体能量代谢障碍在局部病变组织的表现, “脾气散精”功能失调是导致湿病产生的重要“枢机”和根本原因。

[关键词] 湿病; 微循环障碍; 炎症反应; 能量代谢障碍; 脾气散精

中医湿病泛指因“湿”而引起的病症。临床实践显示, 在现代许多慢性病变过程中有关中医“湿”的表现几乎无所不及, 可以涉及每一个疾病的病理演变过程, 而且除湿并非轻而易举。所以从现代科学视野窥测“湿”的本质成为一个值得思考及研究的问题。

1 中医学对湿病的认识

1.1 湿的概念

早在两千多年以前中国古人就已观察到“湿”, 认为其作为一种自然现象是长夏之主气, 有滋润长养万物的作用。在人体新陈代谢中, 水与湿密切相关。在生理上, 《素问·经脉别论》曰: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行”, 描述了水液代谢的过程, 表明正常的水液代谢是由肺、脾、肾、膀胱、三焦的气化以及五脏之经络的输布共同完成, 其中“脾气散精”是水液代谢的重要环节。在病理上, “岁土太过, 雨湿流行”(《素问·气交变大论》)和“饮食血气之病, 湿由内而生者也”(《景岳全书·湿证论》)的论述, 提示湿邪致病不仅与气候潮湿、涉水淋雨、居处潮湿、汗出湿衣等外湿环境有关, 而且与饮食失慎、脾失健运、水湿内停等内在因素相关。《素问·至真要大论》中的“诸湿肿满, 皆属于脾”

亦强调了脾在水湿代谢障碍中的重要作用。

1.2 湿的特性

湿邪为患可导致一系列临床表现。《素问·生气通天论》曰“因于湿, 首如裹”; 《素问·太阴阳明论》曰“伤于湿者, 下先受之”, 阐述了湿性重浊、湿性趋下的重要特性, 提示其不论中于表、客于里或伤于下, 均表现出重浊、黏滞、趋下的特性, 如大便不爽、带下黏滞、肢体困重等。湿邪致病的另一特性是湿易伤阳。湿为阴邪, 侵及人体, 留滞于脏腑经络, 最易阻遏气机, 导致经络不畅, 日久损伤阳气。《素问·痹论》曰“湿气胜者为着痹也”, 表明湿邪侵及脏腑经络, 阻隔气机, 导致气机升降失调, 经络阻滞不畅, 脏腑功能紊乱。此外, 湿性变易。湿邪随四时而变: 天地阴阳二气升降交感, 湿邪生焉, 湿虽为长夏之气, 但不独主一时一方, 四季皆有, 八方成容, 湿在冬为寒湿, 在春为风湿, 在夏为热湿, 在秋为燥湿。湿邪病位变易: 因湿气形无定体, 故湿邪易流溢泛滥于人体脏腑经络、肌肉筋脉、四肢百骸各个部位, 上下内外, 无处不到。湿邪病性变易: 湿、饮、痰都是与水湿密切相关的病理产物, “太阴之复, 湿变乃举, ……饮发于中, 咳喘有声”(《素问·至真要大论》); “湿胜则濡泄, 甚则水闭附肿, 随气所在, 以言其变耳”(《素问·六元正纪大论》), 可见湿邪易变, 可以转化成为痰饮, 是痰饮生成的主要来源之一。在病机上, 湿邪可与风、热、寒、暑、燥相合形成风湿、湿热、寒湿、暑湿、燥湿, 从而产生痰、热、瘀、毒等新的病理产物, 形成新

基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目; 上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目(ZYSN XD - CC - MZY020); 上海市自然科学基金(14ZR1413200)

* 通讯作者: wang_qin_qi@sina.com, 13611795416

的病理因素,各病理因素相互依存、相互作用,导致疾病性质的转变和复杂化。

2 现代医学对湿病的认识

金代刘完素《黄帝素问宣明论方》曰“湿病本不自生,因于火热怫郁,水液不能宣行,即停滞而生水湿也”,阐述了内生湿邪的原因是“水液不能宣行”,提示湿病与机体的水液代谢障碍和局部水液的积聚有关。近年的实验研究逐步揭示,湿病的核心病理机制是机体水盐代谢激素的异常分泌和局部组织微循环代谢紊乱,而炎症反应则是促发和加重代谢紊乱的重要因素。

2.1 湿病与组织微循环代谢紊乱

金代刘完素《河间六书·湿病》曰“湿为水,水盛则肿。”近年来,国内多项实验研究也证实,湿病与水液代谢尤其是局部组织水液代谢和微循环障碍密切相关。实验研究表明,湿阻中焦证大鼠血浆血管加压素(AVP)、醛固酮(ALD)水平显著升高^[1],证实了水盐代谢的内分泌激素参与湿病的发生。在湿病的局部组织水液代谢研究中发现,肥胖痰湿型体质者的全血黏度和红细胞电泳时间显著增高,红细胞流态异常增多,甲皱微循环血管袢周围渗出增多^[2],提示肥胖痰湿体质者存在微循环障碍。神经降压素(NT)具有增加毛细血管通透性、促进组织水肿的作用,研究证实,湿阻中焦证大鼠经平胃散治疗后血浆NT显著下降^[3],提示合理的治疗药物可直接作用于外周组织,改善微循环水液代谢。

2.2 湿病与局部组织炎症反应

湿病通常是以各种方式表现出炎症反应和炎症细胞的组织浸润。如慢性胃病患者因幽门螺旋杆菌(Hp)感染引起的活动性炎症中,湿阻证候分型所占比例最高,故认为胃炎活动性炎症所表现的湿阻证候与Hp诱发的炎症感染密切相关^[4]。实验研究证实,外湿证大鼠存在胃、大肠、小肠黏膜糜烂,小肠绒毛上皮变性、坏死、脱落以及炎细胞浸润等慢性炎症反应病理改变;同时,大便中细菌总数增加,益生菌数量减少,致病菌如大肠杆菌数量显著增加,肠道菌群失衡,肠道屏障作用减弱,导致肠道致病菌在肠黏膜上定植、繁殖,产生炎症和腹泻^[5]。上述研究表明,湿病发生时,自身免疫反应和致病菌导致的炎症反应可以同时出现,相互协同。

《景岳全书·湿证论》曰“饮食血气之病,湿由内而生者也。”同样现代实验研究也表明,湿浊的发生不仅可以由致病菌的侵袭和炎症介导产

生,机体代谢紊乱产生的物质成分也可诱导湿病的产生,即“湿由内生”。近年来,越来越多的实验证据显示,高血脂就是内生湿浊的物质基础之一^[6]。高血脂及其高脂血症诱发的病理机制——胰岛素抵抗(IR)也是由炎症促发而形成,IR的发生与全身和局部组织的炎症反应有着密切的联系。一方面,诱导炎症反应的细胞因子和炎症敏感蛋白促进IR的发生,其中以脂肪组织来源的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8),还有肝脏在急性炎症反应时产生的急性时相蛋白如C反应蛋白(CRP)、纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1),均直接参与组织IR的发生。另一方面,在IR病理过程中,组织器官如脂肪细胞、肝脏、骨骼肌、血管壁组织的炎症因子的表达增强,炎症因子介导IR的细胞内信号转导通路如IKK/NF- κ B通路、c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路、蛋白激酶C(PKC)信号通路等多条炎症信号通路进一步被活化,加速组织炎症反应,最终导致各种慢性并发症的出现^[7-8]。

2.3 炎症反应与微循环代谢障碍

不论是“高粱之变,足生大丁”,还是“有病口甘者,……名曰脾瘴,……此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥也”,都提示代谢障碍与患者运动减少、多食肥甘、湿浊体质密切相关。这其中,高脂血症在疾病的发展中起到了重要作用。高脂血症不但可以诱发大血管炎性病变,导致动脉粥样硬化,还可以诱导局部组织的炎症反应,导致微循环障碍。研究表明,高脂血症对微循环影响主要集中在以下4方面^[9-12]:1)高胆固醇血症抑制内皮细胞一氧化氮(NO)的合成,降低小动脉内皮依赖性的血管扩张功能,这种功能失常现象可因血脂改善而逆转;2)高脂血症患者红细胞、白细胞变形能力降低,血流速度减慢、停滞,最终出现微循环中红细胞聚集和低变形性白细胞阻塞毛细血管,毛细血管灌注减少、通透性增加,进一步导致血液黏滞度提高,微血栓形成;3)高脂血症促使毛细血管后微静脉内皮细胞激活表达P选择素、内皮细胞表达细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和血管间黏附因子-1(VCAM-1),加速白细胞、血小板和内皮细胞之间的黏附和血小板活化,产生局部炎症反应;4)氧化应激(OS)中产生的活性氧自由基(ROS)和NO的失衡可能是高胆固醇血症诱导微循环炎症的始动机制,不但是炎症反应的效应器,当ROS过度产生时还能通过激活模式识别受体(PRRs)和非PRRs途径诱发炎症反应。

目前研究认为^[13-14],微循环系统的炎症应答在发生时间上远早于大动脉的炎性细胞浸润和动脉粥样硬化的形成阶段,微循环系统病变产生的炎性因子可能是诱发大血管疾病的重要源头。同时,由于微血管和毛细血管内皮细胞的表面积远远大于大血管内皮细胞的表面积(前者约为后者的300倍),一旦微循环系统的炎症应答被激活,对大血管和机体的影响将是巨大的,甚至可以直接影响动脉粥样硬化患者血中炎症标志物的变化。总之,在高脂血症对微循环的应答调节的病理机制中,微循环障碍的3个主要环节,即微循环炎症反应、微循环通透性增加和微循环内皮细胞功能障碍,均受到不同程度的影响,上述紊乱持续发展,不仅诱发局部组织湿病产生,最终对远端大血管病变和整个机体都将产生深刻的影响。

从上述微循环病理改变可以看出,湿病诱发的微循环炎症反应是湿病导致机体炎症病变的始动阶段,随着病情的发展,水湿可与风、热、寒、暑、燥相合形成风湿、湿热、寒湿、暑湿、燥湿,从而产生痰、热、瘀、毒等新的病理产物,对局部组织和机体产生更加严重和更加广泛的炎症损害。也就是说,湿病启动了组织的炎症反应。

3 湿病与机体能量代谢障碍

《素问·至真要大论》描述了湿邪对机体的影响,曰“太阴之复,湿变乃举,体重中满,食饮不化……”。《素问·气交变大论》也提到,“岁土太过,雨湿流行,……民病……体重烦冤,……甚则肌肉萎,足痿不收,……饮发中满食减,四肢不举”。上述关于湿邪致病的临床表现均充分体现了湿性重浊的性质。现代研究证实,湿性重浊与机体的能量代谢障碍密切相关。如有研究表明,中焦湿阻证大鼠的红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性与正常大鼠相比明显下降^[15],提示中焦湿阻证大鼠红细胞钠泵功能和红细胞水液代谢障碍。同样肥胖痰湿体质证型研究也证实,肥胖痰湿体质患者不仅血中胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-c)、血糖和胰岛素水平均显著增高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)及亚组分水平显著降低,同时患者血液红细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性显著降低^[16],提示肥胖痰湿患者的红细胞携氧能力下降,能量代谢障碍,进而导致组织出现缺血、缺氧和炎症反应等病理机制。针对外感湿邪大鼠精神倦怠、嗜卧懒动、明显消瘦的检测证实,外湿组大鼠骨骼肌线粒体氧化磷酸化效率和呼吸控制率降

低,骨骼肌三磷酸腺苷(ATP)生成减少,导致肌肉活动减少,机体处于低能量消耗状态,长期持续,肌肉因获能不足而表现消瘦;采用电镜观察发现,外湿大鼠肝脏的线粒体肿胀,线粒体嵴短缺和/或消失,甚至个别线粒体呈空泡变性^[5]。肝脏是能量代谢的重要器官,肝脏合成的各种能量代谢的中间产物为机体供能所需,肝脏线粒体的结构异常必然影响其能量代谢功能的发挥。因此,不难理解在湿病的病理过程中,肝脏能量代谢障碍,骨骼肌低产能、低耗能状态等病理机制的持续作用,可导致临床上出现精神倦怠、四肢懒动和腹胀消瘦等症状。

湿邪致病一方面影响能量代谢器官的功能发挥,如肝脏的能量产生、骨骼肌的能量消耗,另一方面又通过影响红细胞携氧等供能途径,最终导致局部组织的能量代谢障碍、新陈代谢障碍,促发局部组织湿病的产生和发展。

4 湿病与“脾气散精”功能失调

结合现代医学对生命的认识,现代中医对“脾”的定义更加立足于一种功能性的概念,包括机体的消化吸收、水盐代谢、能量转化、血液、神经、内分泌、免疫等多系统、多器官的综合功能单位^[17-18]。“脾为后天之本”,是指机体后天的生长发育、新陈代谢都需要脾胃功能对营养物质的吸收和代谢。因此,当“脾虚”发生时,脾胃功能降低,机体即产生与上述功能相对应的病理改变。

对脾虚大鼠模型的实验研究^[19-20]不仅观察到大鼠出现食欲不振、饮水减少、嗜卧懒动、便溏泄泻、消瘦羸弱、毛色晦暗发黄、精神萎靡,还证实了脾虚大鼠对药物的吸收、代谢和排泄能力显著下降,导致药物在体内蓄积;进一步研究则发现,大鼠多个组织器官的跨膜转运蛋白 oatp2b1 表达异常,表明脾虚大鼠胃黏膜对药物的吸收能力、肝细胞膜对药物的跨膜转运能力、肝巨噬细胞对异物(药物)的清除能力均降低,而在药物代谢的后期,小肠对药物的排泄能力、大肠对药物的重吸收能力及肾对药物转运和代谢能力均异常增强。上述实验研究有力地证实了湿邪致病的根本原因在于“脾主运化”和“脾气散精”生理功能的多个环节功能失调,因此,无论是外湿或内湿致病,湿邪犯脾首当其冲,湿邪侵及“脾”这一水液代谢的“枢机”,导致“脾失健运”和“湿阻中焦”,进而“脾气散精”功能失常,最终促发外周组织的湿病形成和发生。

中医学认为,湿与脾关系最为密切,脾主运化水湿,故有“诸湿肿满,皆属于脾”之说。一方

面,外湿致病首先伤脾,脾失健运易生内湿,内湿之体同气相求,更易受到外湿侵袭,故脾为生湿/痰之源;另一方面,脾又是水液运化之“枢机”,健脾可以促进津液“以灌四旁”和“上输于肺”,完成“脾气散精”的功能。

综上所述,湿病是中医临床上一种常见的病理改变,“脾气散精”功能失调是湿邪致病的“枢机”和根本原因。现代医学实验研究证实,湿病是在外湿和/或内湿的持续作用下,导致机体水液代谢障碍、能量代谢障碍,进而发展至病变局部组织微循环障碍和促发炎症反应的病理过程。

参考文献

- [1]刘德芳,黄秀深,张丰华,等.大鼠湿阻中焦证的水盐代谢调节机制及平胃散对其的影响[J].中国中医药信息杂志,2005,12(1):26-27.
- [2]王琦,叶加农.肥胖人痰湿体质的血液流变学及甲皱微循环研究[J].中国中医基础医学杂志,1995,1(1):52-54.
- [3]张丰华,黄秀深.平胃散对湿阻中焦模型醛固酮和神经降压素的影响[J].时珍国医国药,2008,19(11):2781-2782.
- [4]戴小玲,刘启泉,田军彪,等.慢性胃炎中医辨证规律研究[J].辽宁中医杂志,1997,24(10):453-454.
- [5]张六通,梅家俊,黄志红.外湿致病机理的实验研究[J].中医杂志,1999,40(8):496-498.
- [6]吕文亮.湿邪与血脂代谢异常关系的探讨[J].河南中医学院学报,2004,19(3):5-6.
- [7]Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 105(2): 141-150.
- [8]O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, et al. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease [J]. Mol Immunol, 2007, 44(10): 2497-2506.
- [9]Stokes KY, Gurwara S, Granger DN. T-cell derived interferon-gamma contributes to arteriolar dysfunction dur-

ing acute hyper-cholesterolemia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(9): 1998-2004.

- [10]Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: Part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report [J]. Am J Cardiol, 2006, 98(2A): 2H-15H.
- [11]Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(9): 1121-1132.
- [12]Kulinsky VI. Biochemical aspects of inflammation [J]. Biochemistry (Moscow), 2007, 72(6): 595-607.
- [13]Mori N, Horie Y, Nimura Y, et al. Hepatic microvascular responses to ischemia-reperfusion in low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 279(6): G1257-G1264.
- [14]Stokes KY, Clanton EC, Clements KP, et al. Role of interferon-gamma in hypercholesterolemia-induced leukocyte-endothelial cell adhesion [J]. Circulation, 2003, 107(16): 2140-2145.
- [15]黄秀深,赵燕.中焦湿阻证大鼠红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性研究[J].成都中医药大学学报,2000,23(4):30-33.
- [16]苏庆民,王琦.肥胖人痰湿型体质血脂、血糖、胰岛素及红细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的检测及特征[J].中国中医基础医学杂志,1995,1(2):39-41.
- [17]杨冬花,李家邦,郑爱华,等.脾气虚证模型大鼠 Th1/Th2 细胞因子的失衡以及四君子汤的干预作用[J].中国医师杂志,2004,6(2):181-183.
- [18]任平,黄熙,张莉,等.四君子汤对实验性脾虚大鼠胃排空率的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(8):596-598.
- [19]郝尧坤,林佑武,陈泽雄,等.脾虚大鼠有机阴离子转运肽 Oatp2a1 基因表达及意义探讨[J].中华中医药学刊,2011,29(7):1516-1519.
- [20]项婷,任斌,杨彰斌,等.基于 AA-I 代谢中 oatp2b1 动态表达探讨脾虚证湿浊转运的机制[J].中国中医药科技,2014,21(4):349-352.

The Modern Understanding of Wet Disease in Traditional Chinese Medicine

WANG Haidong¹, WU Qing², WANG Xiuwei³, WANG Shaomo³, WANG Qingqi³

(1. Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040; 2. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University; 3. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT This paper briefly summarized the knowledge and the features of wet disease in traditional Chinese medicine. Combined with modern medical study to wet disease, the authors put forward that pathological mechanism of wet disease was the beginning stage of microcirculation metabolism disorders in local tissue and inflammatory reaction. The development of wet disease was the manifestation of the body's energy metabolic disorders in local lesion tissue. Dysfunction of "spleen Qi scatters essence" was the "key" and the root cause for the emergence of wet disease.

Keywords wet disease; microcirculation disturbance; inflammatory reaction; energy metabolism disturbance; spleen Qi scatters essence

(收稿日期: 2014-10-15; 修回日期: 2014-12-11)

[编辑: 黄健]