

• 理论研究 •

基于肠道微生态探讨代谢综合征之“浊毒”病机^{*}王彬¹ 周欢² 章清华¹ 吴深涛^{1#}

(1 天津中医药大学第一附属医院 天津 300380; 2 南开大学附属医院)

摘要: 代谢综合征是以高胰岛素血症和胰岛素抵抗为基础的集多种代谢紊乱于一身的临床综合征。中医学对其病因病机、治疗尚无统一认识,多主张从肝、脾二脏论治。鉴于代谢综合征致病的广泛性、缠绵性、易变性、损形性,有学者提出从“浊毒”论治,并被广为接受,但对于“浊毒”内涵的认知,仍比较抽象,未能落实到具象的靶位。现代肠道微生物组学研究的进步深化了“浊毒”与代谢综合征的实际联系,发现“浊毒”致病与肠道菌群失衡、肠黏膜屏障受损致代谢紊乱之发病机理相吻合,以“肠道菌群”为切入点,有望为从“浊毒”论治代谢性疾病提供新的诠释。从中医“浊毒”病机入手,以“浊瘀血分—由浊转毒—毒损脉络”为主线,重新梳理肠道菌群失衡致代谢综合征的疾病演变,以期代谢性疾病防治提供理论依据。

关键词: 浊毒; 肠道微生态; 代谢综合征

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.05.004

中图分类号: R228

Pathogenesis of metabolic syndrome-turbidity toxin based on intestinal microecology^{*}Wang Bin¹, Zhou Huan², Zhang Qinghua¹, Wu Shentao^{1#}

(1 First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China; 2 Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300222, China)

Abstract: Metabolic syndrome is a clinical syndrome based on hyperinsulinemia and insulin resistance, which integrates multiple metabolic disorders. At present, there is no unified understanding on its etiology, pathogenesis and treatment in Traditional Chinese Medicine. Therefore, scholars mostly advocate that metabolic syndrome is treated from liver and spleen. In view of the widespread, entanglement, variability and abnormality of the pathogenesis of metabolic syndrome, some scholars have proposed the theory of turbidity toxin, which has been widely accepted, but the understanding on its connotation is still abstract. Fortunately, advances in modern intestinal microbiome have deepened the relationship between turbidity toxin and metabolic syndrome. It has been found that the pathogenesis of turbidity toxin coincides with that of metabolic disorders induced by the imbalance of intestinal flora and impaired intestinal mucosal barrier. Taking intestinal flora as a starting point, it is expected to provide a new interpretation for the treatment of metabolic diseases from the theory of turbidity toxin. Therefore, starting from the pathogenesis of turbidity toxin in TCM and taking “turbidity stagnating blood aspect-turbidity transforming toxin-toxin damaging collaterals” as mainline, the evolution of metabolic syndrome induced by intestinal flora imbalance is re-combed in order to provide theoretical basis for the prevention and treatment of metabolic diseases.

Keywords: turbidity toxin; intestinal microecology; metabolic syndrome

Corresponding author: Wu Shentao, Ph. D., Chief Physician, Doctoral Supervisor. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 314, Anshan Xilu Road, Nankai District, Tianjin 300192. E-mail: shtaowu@163.com

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81273710)

王彬 男 硕士 主治医师

通信作者: 吴深涛 男 博士 主任医师 博士生导师 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症的中医药治疗 E-mail: shtaowu@163.com

* 国家自然科学基金面上项目(No. 81273710)

Conflicts of interest: None

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以高胰岛素血症和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为基础的集内脏性肥胖、糖耐量异常、高甘油三酯血症和高血压于一身的临床综合征^[1]。最新流行病学调查发现,以美国国家胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组第三次指南(Adult Treatment Panel III, ATP III)诊断标准,我国代谢综合征发病率为18.4%,如以修订后ATP III为诊断标准,其发病率更是高达34.0%^[2]。MS本身并不是一种单一的疾病,而是一种风险增加的病理状态,常表现为多种代谢异常协同出现,互为因果,共同促发心脑血管急危重症的发生,给社会和家庭造成了沉重负担。从中医“浊毒”病机入手,以“浊瘀血分—由浊转毒—毒损脉络”为主线,为代谢综合征的发生、发展、演变和干预提供了有利的借鉴,但多数学者对于“浊毒”内涵的认知,仍处于相对抽象的层面,虽晓与“脾胃”相关,但二者究竟存在什么具象的内在桥梁尚无明确界定。随着近年肠道微生物组学研究的深入开展,肠道菌群与代谢综合征的病理关联日渐清晰,而肠道本属“脾胃”,故本文拟以“肠道菌群”为切入点,重新梳理代谢综合征与中医学之生理“脾胃”和病理“浊毒”的关系,以期对代谢性疾病的干预提供新的视角。

1 浊毒理论的提出

代谢紊乱实际是人们长期不良生活方式的一种烙印,深刻体现在微观病生理和宏观症候群等多个层面,西医学对于血糖、血脂、血压指标的改善具有确切的疗效,但对于整体生物内环境的调整仍力所不及,这给中医药在代谢综合征的干预方面提供了有利的契机。“浊毒”理论是目前临床中医学界广为接受的病机理论,古代文献无“浊毒”之统一病名,“浊”与“毒”常分而论之。《灵枢·逆顺肥瘦》云:“此肥人也……广肩腋,项肉薄……其血黑以浊,其气涩以迟。”认为肥人因脉道中的食谷精微蓄积过量,稠厚弥漫故聚而为浊,戕害血脉^[3]。“毒”为体内偏盛之气,如《金匱要略心典》所言“毒者,邪气蕴结不解之谓。”近现代医家总结前人经验及疾病自身特点,在传统痰、瘀、湿等病邪致病的基础上单列出“浊毒”观点,认为“浊毒”是具有污浊特性的物质在体内蕴积日久,造成形质受损,脏腑组织功能或结构失常的毒物。吴深涛教授在基于多年临床实践和科研工作的基础上,丰富和发展了“浊毒”理

论^[4],认为浊毒是多种原因所致脏腑功能和气血运行失常,气机升降失司,机体病理产物蕴积不解并充斥周身、酿毒损形的一种综合状态,属于“内毒”范畴,着重强调“由浊转毒”在疾病病机转变中的关键作用,“转”意味着疾病由量变到质变、从生理之浊到病理之毒的过渡,使其更具有阶段性特征,对“浊毒”理论的认识更加系统和完善。

“浊毒”在西医学中可以理解为机体代谢异常所引起的一系列慢性微炎症激活的状态,如糖尿病、冠心病等,在血糖、血脂升高的基础上,常伴有血清炎症介质的上调^[5]。“浊毒”形成和发展过程中,中焦脾胃发挥着至关重要的作用。脾胃腐熟运化囊括了机体能量代谢稳态与失衡的全过程,或随食随化,皆成气血,以养百骸;或食不尽化,痰浊内聚,壅滞气机。前期临床和基础研究结果发现,以调理脾胃升降为立方基础的化浊解毒中药可明显改善机体代谢紊乱,具有很好的降糖、调脂、改善胰岛素抵抗的作用^[6]。

2 “脾胃—浊毒”与“肠菌—MS”的内在关联

自古中医重道轻器,侧重于形而上的理论层面的沟通与联系,而对于形而下的具象靶位研究较少,使得许多观点和假说仅局限于抽象而不能被具体化和通俗化。借鉴西医学研究成果,我们发现中医脾胃与肠道菌群的功能有着诸多相同之处,脾主运化,又为谏议之官,以调免疫;而解剖学之肠道则是机体碳水化合物吸收利用和免疫稳态调节的约束者^[7-8]。脾主运化功能正常,小肠分清别泌,水谷精微皆成有功之气血,不生过剩之痰浊,此时肠道菌群多处于平衡状态,有序、有节地进行营养物质的吸收和利用,减少胆固醇等脂类物质的吸收。而当机体摄入过多“肥美”,能量过剩损伤脾胃,小肠分清别泌异常,则会造成肠道菌群紊乱,益生菌减少,外籍菌增多。一方面产生各种有害代谢产物并加速其入血(生“浊”),另一方面导致肠黏膜屏障功能受损,肠道菌群易位,肠源性LPS/TLR4炎症通路活化(变“毒”),引起和加重肌肉、脂肪组织的胰岛素抵抗,进而成为MS的病理基础^[9]。

因此,肠道微生态虽部位在肠,功能却属脾胃。随着肠道微生态与代谢—炎症相关性疾病关联的不断发掘,肠道菌群已成为胰岛素抵抗、糖脂代谢异常的新兴干预靶标,该机制的出现,更加深了“脾胃”与“浊毒”之间的内在关联,肠道微生态有可能成为

生理“脾胃”与病理“浊毒”关系的内在桥梁,并有望为从“脾胃—浊毒”论治代谢性疾病提供新的诠释。

3 代谢综合征之“浊毒”致病病机演变规律

3.1 早期阶段——浊瘀血分(代谢紊乱阶段)

脾胃为后天之本,气血生化之源,《素问·经脉别论篇》云“食气入胃,散精于肝,淫气于筋。”人体正常生理活动依赖脾胃之升降、肝气之条达,水谷方能化生精微,为机体所用。脾失运化,肝失疏泄,升清降浊失司,则精微不化,蓄积体内,久而成浊,内瘀血分。此阶段主要病机特点为饮食失节、脾失健运,与代谢综合征早期能量过剩、糖脂代谢紊乱等现代病因相吻合。高脂饮食可改变肠道微生态结构,造成肠道菌群失调,肠道革兰阴性菌比例增加^[10]。

我们临床可见MS患者多始于肥胖,早期临床症状不典型,或仅有轻度乏力、便秘或大便黏腻不爽等消化道症状,理化检查提示血糖、血脂轻度升高、胰岛素抵抗,或脂肪肝、高血压前期等。此时机体尚处于代偿阶段,如能及时调整生活方式,改善脾胃及肠道功能,并运用健脾益气、升清降浊中药,能在一定程度上逆转疾病走势。本课题组前期基础研究表明^[11],化浊解毒中药可通过抑制脂代谢异常伴IR大鼠肝脏DGAT2 mRNA表达,从而改善脂代谢异常、减轻胰岛素抵抗。另外,有研究也证实中药复方葛根芩连汤可调整KK-Ay小鼠糖脂代谢,进而改善胰岛素抵抗,其作用机理可能与调节肠道菌群及降低LPS、IL-6、TNF- α 等炎症因子有关^[12]。

3.2 中期阶段——由浊转毒(炎症激活阶段)

此阶段为疾病的持续进展阶段,如单纯代谢紊乱不能及时纠正,机体失去部分代偿能力,疾病进展,则进入“正邪交争”较剧烈阶段。浊瘀血分,日久酿毒,复与浊合,形成浊毒内蕴之势。浊性黏滞,易固结脉络,阻碍气机,缠绵耗气;毒邪性烈善变,易化热伤阴,壅腐气血。现代普遍认为包括糖尿病在内的代谢性疾病均存在慢性低度炎症的活化,并且2003年在美国洛杉矶召开的胰岛素抵抗综合征大会上就已提出MS存在血管内皮功能损伤,其循环中C反应蛋白、粘附分子PAI-1、白介素等炎症因子表达显著增加^[13]。基础研究也表明高脂饮食能抑制小肠黏膜Claudin4、Occludin蛋白的表达,从而造成肠黏膜屏障功能损伤,过量分泌的LPS通过受损的肠黏膜吸收入血,引起全身慢性微炎症反应,从而导致胰岛素抵抗及肥胖的发生^[14]。此阶段患者临床常表现为倦怠乏力加重,口臭,便秘及舌红苔黄厚腻等明显的湿热蕴脾证,同时理化指标可伴随炎症

因子如CRP、TNF- α 等的升高。

3.3 末期阶段——毒损脉络(多脏器损伤阶段)

此阶段为疾病终末期。长期高脂、高糖,导致炎症、氧化应激激活,引起广泛的血管损伤,形成弥漫性或局限性动脉粥样硬化、脂肪性肝炎等。此皆因浊毒积聚体内日久不祛,又与痰浊、瘀血搏结,深伏络脉,毒势日聚,耗伤脏腑经络气血所致。《临证指南医案·诸痛》曰“积伤入络,气血皆瘀,则流行失司。”浊毒瘀积日久,毒损脏腑经络,若挟毒之血归藏于肝,损及肝络,则成“肝癖”“痞满”^[15];闭阻心脉气血,则成“胸痹”;流窜于肢体经络,则成“痹疽”等。西医学认为肠道菌群失调,肠道屏障功能受损,内毒素可经门静脉系统随血周流全身,激活肝内炎症通路,则造成脂肪性肝炎、肝硬化等;损伤血管脉络系统,则造成广泛的动脉粥样硬化^[16-18],成为临床心脑血管病恶化的基石,病情凶险。研究表明,中药提取物斛皮黄酮可通过调节肠道菌群失衡及相关的肠-肝轴异常活化而达到逆转非酒精性脂肪肝的作用^[19],而中药复方葛根芩连汤亦被证实可明显降低血糖水平、调节肠道菌群失调和改善糖尿病患者症状,且效果不劣于对照药二甲双胍,提示该方可能是通过调节肠道菌群达到干预糖尿病的目的^[20]。可见,肠道菌群极有可能是生物利用度低的中药复方及单体干预代谢性疾病的新靶标。

4 小结

肠道菌群基因组被称为“人体第二基因组”,与健康 and 疾病密切相关。有观点认为,肠道菌群的相对稳定和相对可塑是宿主体质可分、体病相关、体质可调的重要微观基础,这为许多疾病尤其是代谢性疾病的发病机理和干预策略提供了全新的视角^[21]。生活方式的调整、相关药物的干预极有可能是通过平衡肠内微生态环境,达到阴平阳秘,邪无所生的目的,但目前以全肠道微生物组作为辨病辨证分型和疗效评价的临床研究仍未广泛开展,对于以肠道菌群为靶标的个体化药物探索和研发尚处于萌芽阶段,这是未来亟待解决的问题。本文以代谢综合征为疾病载体,从肠道微生态角度,具化了“浊毒”的病机内涵,明确了“浊”与“毒”产生的确切源头,即“浊”源于肠道水谷之未化,“毒”起于肠道浊邪之久聚,浊渐为毒,腐肌伤膜,流行全身,即呈氤氲弥漫,升降反作之势,致病甚广。以“肠道菌群”为切入点,为生理“脾胃”与病理“浊毒”之间架起了道与器的内在桥梁,为代谢性疾病从脾胃论治提供了较为可靠的理论依据。

参考文献:

- [1] Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 1-23.
- [2] Li WZ, Song FJ, Wang XJ, et al. Prevalence of metabolic syndrome among middle-aged and elderly adults in China: current status and temporal trends[J]. *Ann Med*, 2018, 50(4): 345-353.
- [3] 郭蕾, 王永炎, 何伟, 等. 关于代谢综合征中医浊病学说思路的研讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2010, 33(7): 437-440.
Guo L, Wang YY, He W, et al. Idea of TCM turbid disease doctrine of metabolic syndrome[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2010, 33(7): 437-440.
- [4] 廉洁, 吴深涛. 吴深涛对浊毒的新认识[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(5): 104-105.
Lian J, Wu ST. Wu Shentao's new understanding on turbid-toxin theory[J]. *Chinese Journal of Information on TCM*, 2014, 21(5): 104-105.
- [5] 陈吉, 鹿斌, 朱小明, 等. 2型糖尿病患者代谢性炎症综合征与高敏C反应蛋白的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(7): 577-580.
Chen J, L B, Zhu XM, et al. Study on relationship between metabolic inflammatory syndrome and high sensitive C protein among type 2 diabetic patients[J]. *Chin J Diabetes*, 2018, 26(7): 577-580.
- [6] 张峻, 章清华, 闫冬雪, 等. 化浊解毒方对胰岛素抵抗大鼠脂代谢的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(8): 1747-1749.
Zhang J, Zhang QH, Yan DX, et al. Effect of Huazhuo Jiedu Formula for lipid disorders rats with insulin resistance[J]. *Liaoning Journal of TCM*, 2014, 41(8): 1747-1749.
- [7] Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease[J]. *Biol Aujourd'hui*, 2017, 211(1): 1-18.
- [8] Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-dependent modulation of energy metabolism[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(3): 163-171.
- [9] Saberi M, Woods NB, DeLuca C, et al. Hematopoietic cell-specific deletion of Toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 419-429.
- [10] Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, et al. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? [J]. *Biochimie*, 2016, 124: 11-20.
- [11] 周祥, 章清华, 闫冬雪, 等. 化浊解毒方对脂代谢异常伴胰岛素抵抗大鼠肝脏组织 DGAT2 mRNA 表达的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(5): 412-414.
Zhou X, Zhang QH, Yan DX, et al. Effect of Huazhuo Jiedu Formula on DGAT2 mRNA expression in liver tissue of lipid disorders rats with insulin resistance[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 54(5): 412-414.
- [12] 章常华, 马广强, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤对 KK-Ay 糖尿病小鼠血浆中 LPS, TNF- α , IL-6 及肠道菌群的影响[J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1611-1616.
Zhang CH, Ma GQ, Deng YB, et al. Effect of Gegen Qinlian decoction on LPS, TNF- α , IL-6, and intestinal flora in diabetic KK-Ay mice[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [13] 王仁山, 王晔华. 炎症与代谢综合征[J]. *实用糖尿病杂志*, 2017, 14(2): 67-69.
Wang RS, Wang YH. Inflammation and metabolic syndrome[J]. *Journal of Practical Diabetology*, 2017, 14(2): 67-69.
- [14] YU Xuan, WANG Xin-Pei, LEI Fan, et al. Pomegranate leaf attenuates lipid absorption in the small intestine in hyperlipidemic mice by inhibiting lipase activity[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2017, 15(10): 732-739.
- [15] 王彬, 章清华, 陈烁, 等. 从浊毒分期论治非酒精性脂肪性肝病[J]. *中医杂志*, 2017, 58(5): 387-389.
Wang B, Zhang QH, Chen S, et al. Staging treatment of non-alcoholic fatty liver disease from view of turbidity toxin[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 58(5): 387-389.
- [16] Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV. Liver diseases: The pathogenetic role of the gut microbiome and the potential of treatment for its modulation[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(8): 120-128.
- [17] Ping Wu, Jia FY, Zhang B, et al. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 395-400.
- [18] Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(2): 79-87.
- [19] Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 188-202.
- [20] 冯新格, 严育忠, 曾艺鹏, 等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病湿热证肠道菌群的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(8): 1110-1112.
Feng XG, Yang YZ, Zeng YP, et al. The effect of Gegen Qinlian Decoction on intestinal flora in damp-heat syndrome of type 2 diabetes[J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2016, 11(8): 1110-1112.
- [21] 黄腾杰, 李英帅, 骆斌. 基于肠道微生态对中医体质理论的微观阐释[J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(5): 299-302.
Huang TJ, Li YS, Luo B. Microscopic interpretation of TCM constitutional theory using intestinal microecology[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 38(5): 299-302.

(收稿日期: 2018-11-06)