

基于“亢害承制”理论探讨类风湿关节炎的发病机制及 中药治疗研究进展

李思宇¹, 宋常月¹, 苏晓慧¹, 王敬博¹, 崔换天^{2*}, 孔祥英^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 云南中医药大学, 昆明 650500)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,发病机制复杂。免疫功能紊乱、滑膜炎及骨破坏是其关键的病理环节。“亢害承制”理论是对自然界中事物协调发展、五运六气生克制化的高度总结。人与万物同源,“亢害承制”亦体现了人体稳态的内在调节机制,阐明“亢”与“制”的对立统一,强调协调与稳定。在RA的发病过程中,过度的免疫反应破坏了正常的机体平衡,这与“承者失制”密切相关。滑膜炎及组织增生和骨的破坏是机体免疫自稳功能失调导致的病理结果,均可以被视为“亢者为害”。因此,“亢害承制”理论为理解RA的现代病理机制提供独特的视角。笔者基于“亢害承制”理论,结合RA的发病机制,从中医的角度解析RA的现代医学基础,揭示气血不足、卫强营弱、痰瘀互结等中医病机与自身免疫紊乱、滑膜炎及增生、骨破坏等现代研究之间的内在联系。此外,该文以“扶抑制害”为治疗准则,总结了中药治疗RA“平亢扶制”的作用机制,为RA的临床治疗提供理论参考。

[关键词] 亢害承制; 类风湿关节炎; 免疫紊乱; 滑膜炎; 骨破坏; 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)23-0300-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241604 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20241010.1457.004>

[网络出版日期] 2024-10-11 09:50:54

Pathogenesis and Traditional Chinese Medicine Treatment of Rheumatoid Arthritis Based on Theory of "Harmful Hyperactivity and Responding Inhibition"

LI Siyu¹, SONG Changyue¹, SU Xiaohui¹, WANG Jingbo¹, CUI Huantian^{2*}, KONG Xiangying^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China; 2. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a complex pathogenesis. Immune dysfunction, synovial inflammation, and bone destruction are the key pathological links. The theory of "harmful hyperactivity and responding inhibition" is a high-level summary of the coordinated development of things in nature and the generation and restriction of the five elements and the six factors in nature. People and all things have the same origin, and the theory of "harmful hyperactivity and responding inhibition" represents the intrinsic regulation mechanism of the human body's homeostasis, reflecting the unity of opposites of "hyperactivity" and "inhibition" and emphasizing coordination and stabilization. In the pathogenesis of RA, the excessive immune response disrupts the normal body balance, which is closely related to the process of "hyperactivity becoming harmful". Synovial inflammation, tissue hyperplasia, and bone destruction are pathological results of the dysregulation of the body's immune self-stabilization function and can be regarded as

[收稿日期] 2024-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274177);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04610);中国中医科学院科技创新团队项目(CI2021B015)

[第一作者] 李思宇,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:13020818133@163.com

[通信作者] *孔祥英,博士,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:kongu0051@163.com;

*崔换天,博士后,从事中药药理学研究,E-mail:1762316411@qq.com

the process of "failing to inhibition". Therefore, the theory of "hyperactivity harmful hyperactivity and responding inhibition" provides a unique perspective for understanding the modern pathological mechanisms of RA. Based on the theory of "harmful hyperactivity and responding inhibition" and the pathogenesis of RA, the author analyzed the modern medical basis of RA from the perspective of traditional Chinese medicine (TCM) and revealed the intrinsic connection between TCM pathogenesis such as insufficiency of vital energy and blood, strong defensive Qi and weak nutrient Qi, and intertwined phlegm and blood stasis and modern research on autoimmune disorders, synovial inflammation, and bone destruction. With the therapeutic criterion of "harm inhibition and responsible supporting", the article summarized the mechanism of TCM in calming hyperactivity and supporting invincibility, which provided theoretical references for the clinical treatment of RA.

[Keywords] harmful hyperactivity and responding inhibition; rheumatoid arthritis; immune disorders; synovial inflammation; bone destruction; traditional Chinese medicine

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性炎症为主的自身免疫性疾病,关节滑膜炎、血管翳、软骨和骨破坏是其主要的病理特征。现代流行病学调查显示,全球RA患病率在0.5%~1.0%,女性患病率是男性的2~3倍,且随着病程的延长,其致残率逐渐升高,严重影响了患者的生活质量及心理健康^[1]。目前,RA发病的确切病因尚不十分明确,但多数相关研究表明其与免疫、环境、遗传等密切相关,其中免疫机制是首要因素^[2]。由于机体对自身抗原的免疫耐受被打破,启动免疫应答并分泌多种细胞因子,从而诱发关节处的慢性炎症反应。随着炎症因子不断在关节滑膜处堆积,引起血管翳形成,侵入骨与软骨,最终导致关节畸形与功能丧失。

“亢害承制”理论最早见于《黄帝内经·素问》,强调运用五行间生化制约的关系来解释自然界六气之间相互制约、资生的现象,揭示了自然界制则生化、害则败乱的协调机制。后世医家对其理论内涵不断进行补充与完善,强调天人合一的思想,用以解释人体生命活动及病理变化。五行学说将人体的脏腑组织联系起来,又将人与自然相统一,强调了中医的整体观念。那么“亢害承制”理论就抓住了协调与稳定的关键问题,运用到人体而阐述机体具有自我稳定、调节控制的能力^[3]。因此,在现代医学领域,可以将“亢害承制”理解为负反馈调节,是机体一种重要的内在调节方式,对于维持人体内部稳态具有重要意义^[4]。机体各部分间互生互制,才能达到整体的动态平衡。如果过极,这种平衡被打破,会导致机体各种功能紊乱。在RA中,自身免疫紊乱、滑膜炎及骨破坏等过程中均表现出偏盛偏衰的情况,难以通过自身调节恢复机体稳态,发为本病。这些过程均与“亢害承制”密切相关。本文在“亢害承制”理论指导下,运用中西医理论结合

的方式来阐明RA的发病机制,以期为RA的临床治疗提供新思路。

1 “亢害承制”理论的起源与阐释

在《黄帝内经·素问·六微旨大论篇》中就记载有“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰;害则败乱,生化大病”的学说,而“亢害承制”的理论形成于唐代,王冰首将自然现象与“亢害承制”相结合,指出自然界各种现象内部相互制约调节。刘完素在王冰自然承制论的基础之上,强调人与天地相参,皆有“承制”之理,并将“亢害承制”与人体五脏相联系,类比推论用以说明人体功能活动及病理变化。元代医家王履继承前人思想,进一步阐释“亢害承制”理论,提出了协调统一说,认为“亢则害,承乃制”是人体造化之枢纽,在《医经溯洄集》一书中专列“亢则害承乃制论”,并指出若是“亢而不能自制”就需用汤液、针石、导引之法来恢复“亢而自制”的枢机。明清医家将“亢害承制”理论应用于疾病的诊断治疗,使其逐渐走向成熟。

亢为盛之极;承有承受、承继之意,由下受上;制者,抑其极也。在正常状态下,人体存在自我调节的本能。王履认为“盖造化之常,不能以无亢,亦不能以无制焉耳”。在生理状态下“亢”具有生化作用,能推动生命运动变化。同时“亢”又有向病理方向发展的可能,这个过程中人体的承制功能发挥作用,机体恢复稳定,亢而有制则为之常。如果亢而无制,就会表现出病理状态下的“亢”,承者失制而亢者为害,机体平衡被打破,此时就要借助医药等其他手段协调恢复机体的稳态。“亢害承制”理论体现了五行之间既相互资生又相互制约的深刻涵义,是古人对万物有序、事物协调稳定发展的认识。在此基础上,历代医家将自然变化与人体内部相结合,对“亢害承制”形成独到的见解,并对其理论内

涵不断进行补充与完善,用以解释疾病的病机病因、发病规律,用于指导疾病的诊断与治疗。到现代,“亢害承制”不仅是解释自然和人体中五行关系协调的内在机制;其理论内涵不断延伸,“亢”与“制”对立统一的本质是事物间协调制约的平衡机制,正所谓“有一亢必有一制”,如此才能维持机体的动态平衡,保持正常的生化。如果一方偏亢而另一方不及,机体平衡会被打破,从而表现出偏盛偏衰的病理变化。因此,“亢害承制”也成为中医药学理论体系中用以解释机体平衡机制的重要理论^[5]。

2 RA 的发病机制

2.1 免疫紊乱 RA的发病机制较为复杂,目前认为主要是在遗传易感性的基础上,在感染、免疫细胞、环境、心理等诸多因素共同作用下,机体自身免疫功能紊乱而引起的慢性疾病,主要发生在关节部位^[6]。因此,多种免疫细胞的分化和功能异常,导致机体出现免疫紊乱也是目前公认的RA主要发病机制。其中,CD4⁺T细胞通过分化成不同的细胞亚型并分泌炎症因子,在免疫应答中发挥至关重要的作用。辅助性T细胞(Th)与调节性T细胞(Treg)作为CD4⁺T细胞的重要亚群,已成为自身免疫的主要调节者,Th1、Th2、Th17和Treg在RA的发病机制中均扮演着重要角色。早期研究认为,在RA关节滑液和RA大鼠血清中,Th1数量明显高于Th2,其分泌的细胞因子干扰素(IFN)- γ 与白细胞介素(IL)-4之间亦存在显著失衡,在RA发病过程中占主导地位;有研究表明,Th1细胞并不是唯一介导RA发病的Th细胞,还存在其他的T细胞亚群更易诱发RA^[7]。

目前,有关Th17/Treg间的平衡失调在RA发病中的作用颇受关注。Th17和Treg的分化均需要转化生长因子- β (TGF- β)的调节,因此,在发育途径上,两者具有相关性,又会在某些条件下相互转化;在功能上,Th17介导炎症反应的发生,能够分泌产生促炎因子IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- α ,而Treg能够分泌抗炎因子IL-10等,具有免疫抑制功能,两者相互抑制、相互拮抗。WANG等^[8]测定了RA患者和健康组外周血中Th17细胞和Treg细胞的比率,发现健康对照组的Th17/Treg值较低,而RA患者,尤其是活动期RA患者的Th17/Treg值明显增高,提示Th17和Treg细胞的失衡可能是RA的重要发病机制。此外,B细胞通过产生自身抗体、分泌细胞因子、作为抗原提呈细胞参与细胞免疫等机制介导免疫紊乱,在RA的发病机制中发挥关键作用^[9]。研究表明,RA患者体内存在多种自身抗体,如类风

湿因子(RF)、抗环瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)等。自身抗体与其相应的内源性抗原结合,形成免疫复合物,进而触发补体级联反应,引发炎症过程和组织损伤。而ACPA在RA的早期诊断和疾病活动度评估中也发挥着关键作用。因此,T细胞数量和功能异常导致的多种亚群间平衡失调和B细胞的异常增殖及自身抗体的大量产生所介导的机体免疫紊乱与RA发病过程密切相关。

2.2 滑膜炎症与增生 滑膜炎症是RA早期的基本病理性改变,也是该病发展的关键因素,与免疫细胞的积聚和滑膜细胞的异常活化有着直接联系。由于机体对免疫反应调控失常,导致淋巴细胞、巨噬细胞等浸润RA关节滑膜组织而产生大量的炎症细胞因子,促炎因子和抑炎因子失衡并通过多种信号通路致使RA关节滑膜出现炎症反应^[10]。关节滑膜炎症的持续存在,致使大量促炎因子不断刺激滑膜增生伴血管翳形成是滑膜炎症的一个显著特点。作为关节滑膜的主要效应细胞的成纤维样滑膜细胞(FLS),他们的异常增殖和凋亡抵抗与RA滑膜增生过程密切相关。正常生理状态下,滑膜中的FLS不但能产生透明质酸和润滑素来减少关节摩擦,还能产生各种基质成分如胶原蛋白,以维持软骨内稳态^[11]。然而在RA的发展过程中,滑膜炎症释放的细胞因子还能不断在关节滑膜处堆积,激活细胞内的蛋白激酶,继而导致FLS出现异常增殖扩展。在滑膜细胞中,肿瘤蛋白P53基因突变可导致RA滑膜细胞凋亡抵抗,这表明滑膜组织的过度增生与FLS的凋亡相关。FLS增殖异常,而凋亡能力不足,这使FLS的增殖和凋亡平衡失调,此时仅靠自身的反馈调节难以恢复新的稳态。滑膜组织的过度增生,新生血管大量形成血管翳导致更多炎症因子的输送,进一步加剧滑膜的病理性增长,导致RA的病理性改变^[7]。

2.3 骨破坏 滑膜炎症导致的关节肿胀是RA发病初始阶段的一种表现,随着疾病的发展,软骨和骨逐渐受到影响,从而导致关节畸形和骨质破坏。作为高度活性组织,骨骼通过持续地重塑来维持内稳态平衡。骨重塑是破骨细胞(OC)去除旧骨或受损骨,并用成骨细胞(OB)形成的新骨进行替换的过程,破骨细胞和成骨细胞在这一过程中发挥着重要的作用,两者相互调节,从而实现骨重塑过程中骨形成和骨吸收之间的平衡^[12]。成骨细胞能够分泌骨保护素,通过竞争性结合破骨细胞分化因子核转录因子- κ B(NF- κ B)受体活化因子配体(RANKL),

进而抑制破骨细胞的活性和骨吸收能力^[13];而破骨细胞通过分泌硬化蛋白来抑制骨形态发生蛋白(BMP)6和BMP7活性,进而抑制成骨细胞的分化和功能来负向调节骨的形成。成骨细胞和破骨细胞在骨骼的生长和重塑过程中既相辅相成,又相互拮抗、互相制约。在RA疾病发展过程中,由于破骨细胞过度活化,使骨组织的动态平衡被打破,最终导致骨破坏。RANKL是破骨细胞生成的关键调控因子,可以与破骨细胞前体细胞表面的NF- κ B受体活化因子(RANK)结合,激活多种信号转导途径,促进破骨细胞的分化和成熟。郑东辉等^[14]实验证明RA-FLS可能通过高表达RANKL,促进破骨细胞分化及骨吸收功能,导致RA患者的骨质破坏。

以上为RA发病的主要相关机制,表现为多种因素诱发机体出现免疫紊乱,引起关节滑膜炎,刺激FLS过度增殖及血管翳形成,促进OC分化,从而导致软骨基质破坏,见增强出版附加材料。除上述机制外,树突状细胞、中性粒细胞等也通过产生细胞因子和趋化因子,参与RA的免疫反应和炎症过程,及各种信号通路之间存在交叉和相互作用,共同构成了RA复杂的病理网络。

3 从亢害承制理论认识RA的病因病机

RA在中医学的范畴内属于“痹证”,历代医家对其病因病机的认识多是本虚标实之症,正虚为本,邪盛为标。“正虚”即气血不足、营卫失和而承者失制;“邪盛”则为风寒湿邪犯于人体,气血运行不畅致“湿凝为痰、血停为瘀”,痰瘀互结为“害”而闭阻经络,内外之因相合而致病。

3.1 正气亏虚,气血不足,承者失制 在中医学范畴内,并没有与“类风湿性关节炎”相对应的医学术语,但根据RA的主要症状和体征,中医将其归类为“痹证”“历节风”等病证。其病因病机及临床表现与张仲景在《金匮要略》中对血虚历节的描述较为相似,“少阴脉浮而弱,弱则血不足,浮则为风,风血相搏,即疼痛如掣。”这说明体质虚弱、气血不足会导致痹症的发生。此外《黄帝内经》中也有“血气皆少,感于寒湿,则善痹骨痛”的记载。因此,患者正气虚弱、气血不足,导致卫外不固,风寒湿邪则乘虚入侵,机体承制不及无力抗衡外邪,而发为本病。

现代研究表明,中医“正气”的功能与现代医学中免疫系统的功能具有相似性^[15]。人体正气能够抵御外邪的入侵,维持健康状态。现代医学中的免疫系统则负责识别和排除外来的病原体,维持机体的生理平衡和稳定。因此,中医的“正气”维持健康

和防御疾病的能力在现代医学中很大程度上由免疫系统来执行。那么RA患者正气亏虚可能通过影响免疫系统,进而影响疾病的发生和发展。陈文佳等^[16]通过网络药理学揭示了RA中医证候的生物内涵,发现气血不足的关键网络靶标基因主要参与“免疫-炎症”等反应,也证明气血阴阳两虚与免疫系统功能紊乱密切相关,进一步为气血不足、体质虚弱致痹提供理论依据。

3.2 卫强营弱,邪滞经脉,亢者为害 《类证治裁·痹症》中记载“诸痹,良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭,正气为邪气所阻,不能宣行,因而留滞,气血凝涩,久而成痹”明确指出了营卫失和是痹病发生的重要机制。营卫二气均由水谷精微化生,营气性柔顺,具有滋润濡养的作用,常与血共行于脉中,故多“营血”并称;卫气为水谷之悍气,其性慓疾滑利,不受脉道的约束而行于脉外,能够温养肌肤,防御外邪、护卫机表,又称为“卫阳”。《四圣悬枢》曰:“营卫调和,是以无病”。要想维护机体自身的协调发展,也应当存在着“亢害承制”原则的营卫相制。在机体的生理状态下,卫气虽剽悍,然有营气承而制之。由于机体营阴卫阳的偏盛偏衰,也就是太过不及,导致疾病出现的这一过程正与“亢害承制”所表达的主要含义相契合。当风、寒、湿邪侵袭肤表,卫阳亢盛于外,与邪相争,过度摄取营阴使得营气无法制约反受其害,不能濡养肢末筋骨关节,邪气趁虚而入,卫气聚于关节与邪气相搏,造成及筋骨关节处的营卫失和,风寒湿邪留注筋络骨节肌肉,机体营卫阻滞越发严重,导致营卫行涩,化生气滞、痰浊、瘀血等“亢而有害”的病理产物,患者也会表现出明显的筋骨关节疼痛、僵硬等症状^[17-18]。

现代研究表明,RA发病中IL-1、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子表达升高,这种过度释放是一种病理的强盛,往往伴随着抗炎细胞因子分化不足,即IL-4、IL-10等抑炎因子表达显著降低,致使两者间的平衡被打破,而表现出免疫功能亢进。李立平等^[19]认为卫气循行于皮肤肌肉之间,与免疫系统功能具有一定相似性。那么免疫细胞出现异常活化,使免疫过度亢进,进而导致免疫功能紊乱与卫强营弱而卫气自戕的RA中医学病机相一致。研究表明,湿邪会影响动物细胞免疫、体液免疫功能,能显著提高动物体内炎症因子的水平,从而介导疾病炎症反应的发生^[20]。张旭飞^[21]实验证实血浆凝血因子XⅢ的水平在RA患者中明显升高,且与炎症因子IL-6、TNF- α 和破骨细胞分化因子

RANKL的水平成正相关,认为血浆凝血因子XⅢ可能通过介导炎症反应和骨代谢机制来影响RA的发生发展。以上免疫系统的功能亢进和血浆凝血因子XⅢ水平的提高为卫强营弱、痰淤阻滞“亢而有害”的发病机制提供了西医学的参考依据。

3.3 正虚邪恋,交互影响 《临证指南医案·痹》亦云:“经以风寒湿三气合而为痹,然经年累月,外邪留著,气血皆伤,其化为败瘀凝痰,混处经络。”痹症日久,营卫不和,正虚邪恋,导致脉道阻滞、迁延不愈,影响气血津液运行输布,水湿停滞而形成痰浊,气血运行不畅则瘀阻经脉;而“痰”“瘀”又可成为新的致病因素,加剧RA病情进展^[22]。“瘀血不去,新血不生”,痰瘀胶结作为类风湿关节炎的核心病理要素,阻滞于经络血脉,必定阻碍新血的生成,导致关节部位呈现精血相对不足的状态,筋骨关节失去濡养,致筋削骨蚀,是RA骨破坏的重要病理机制^[23]。

据报道,在RA临床前期,自身免疫缺陷可以诱导破骨细胞生成及分化,从而导致骨丢失。而关节滑膜组织或体内产生的内源性物质也可以作为自身抗原激活B细胞,产生大量抗体与抗原结合形成免疫复合物,局部沉积会导致循环障碍,形成瘀血,损伤局部骨组织,进而加重RA的病情^[24]。此外,有研究表明,痰湿型胶原诱导的关节炎(CIA)小鼠较CIA模型小鼠表现出更严重的病变关节炎性状态^[25]。以上研究内容表明,机体自身免疫紊乱和瘀血、痰浊等病理产物的堆积导致RA疾病的发生发展并不是单一的病理过程。机体正气亏虚,营卫失和的“承制不及”与痰浊、瘀血的“亢而有害”相互影响,构成RA“亢而无制反受其害”的发病机制。

4 基于“扶制抑害”,中药治疗RA的病理机制

承制自稳是人体内在的调节机制,机体时刻处于亢必有制、生化有常的循环相承之中。人体自我调节和自我修复的功能十分强大,多数情况下都能将亢害消弭于无形,但如果一方盛而过极,而机体承制功能不及时,就需要医疗手段帮助恢复机体的自制功能。在治疗方面,西医使用皮质激素、免疫抑制剂等药物,以抑制免疫,消除炎症,效果显著但具有严重的不良反应。而中医药在改善RA病情和减少不良反应方面有着独特的功效,受到越来越多的关注。根据贾思锋等^[26]提出的“扶制抑害”理论为治疗准则,中药通过多种途径恢复“亢而自制”的枢机,达到治疗RA的效果。

4.1 调和营卫气血 国医大师徐经世认为气血不足、营卫失调是RA发生的重要的内因^[27]。患者正

气亏虚、气血不足导致素体营卫失和是RA的发病基础;外邪侵犯机体,卫气亢盛于外,表现为卫强营弱,类似于免疫细胞出现异常活化,亢者为害,使RA进一步恶化。因此,RA治疗要注重“调和营卫气血”,承而制其害。某患者首诊久病不愈,关节疼痛伴畸形,面色萎黄,肌肉萎缩,腰痛,脉弦细弱,路志正教授认为其气血、肝肾均有亏虚,使用黄芪桂枝五物汤加减来益气养血,调和营卫,以除亢害之证^[28]。黄芪桂枝五物汤由黄芪、桂枝、芍药、大枣、生姜组成,方中桂枝与黄芪等诸药相伍,益气温经,养血合营,调和营卫,可明显减轻类风湿关节炎大鼠关节肿胀和关节炎症,抑制NF- κ B信号通路和降低炎症因子水平^[29]。在临床用于调和营卫的中药中,桂枝、白芍使用频率较高。桂枝辛甘,性温,能祛风散寒,温经通络;芍药苦酸甘、微寒,具有养血凉血,敛阴和营止痛的功效。二者相合,一营一卫,一收一散,有调和营卫、散风敛营和解肌发表之效^[30]。桂枝汤、桂枝芍药知母汤等均是临床常用方,通过调和营卫来恢复机体承制自稳的能力;以祛风、除湿、清热等功效通络行痹,从而消除邪气产生的“亢害之乱”,具体作用机制见表1。

此外,痹证日久,痰浊凝聚,血滞为瘀,二者胶结难解,骨骱凝涩不通,进而出现关节畸形、功能丧失,根深蒂固而不易根除。总的来说,他是由于风、寒、湿等邪气乘虚而入,导致气血凝滞、经络痹阻引发关节和肌肉疼痛的一类疾病,是机体正气亏虚承制不及与病理产物“亢而有害”交互影响的结果。因此,周袁申等^[31]在治疗寒湿痹证的过程中,认为其病因病机为“不通”“不荣”,临床应以当归四逆汤健脾燥湿,另加白术茯苓进行治疗,效果明显且可靠。当归四逆汤全方配伍温且不燥,补又不滞,调营卫以通阳气,和厥阴以散寒邪。现代药理学机制研究表明,当归四逆汤可能通过调控Wnt信号通路,降低血清无翅型MMTV整合位点家族成员3A(Wnt3a)、 β -连环蛋白(β -actenin)及骨形态发生蛋白-2的表达,缓解关节冷痛、改善晨僵^[32]。

4.2 以现代中药药理学理论指导用药 促炎因子分化过多与抗炎因子分化不足导致两者间功能失衡,FLS过度增殖和凋亡减少,成骨细胞参与的骨形成不及破骨细胞介导的骨吸收均是RA重要的发病机制。以现代中药药理学理论为用药指导,选择疗效符合RA治疗特点的中药。中药治疗RA的基础研究中发现,多种中药及复方可缓解RA滑膜炎症、滑膜增生、骨破坏病理改变,作用机制见表2-表4。

表 1 中药调和营卫以调节免疫炎症的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine for harmonizing and inhibition in regulating immune inflammation

类别	药物/复方	药物成分/组成	功效	作用机制
单体	桂枝		扶制为主	多种活性成分可以通过多成分、多靶点、多通路发挥抑制炎症反应、免疫调节功能达到治疗 RA 的目的 ^[33]
	白芍	白芍总苷	扶制及抑害兼顾	通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平,从而减轻炎症反应,改善 CIA 大鼠症状 ^[34]
复方	桂枝芍药知母汤	芍药、桂枝、甘草、生姜、麻黄、白术、知母、防风、附子	扶制与抑害兼顾	抑制环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激因子(STING)/NF- κ B 通路,降低炎症因子水平 ^[35]
	桂枝附子汤	附子、桂枝、生姜、甘草、大枣	扶制为主	抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)/NF- κ B 信号通路活化,进而下调下游炎症因子表达 ^[36]

表 2 中药调节 RA 免疫失衡的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine to regulate immune imbalance in RA

类别	药物/复方	药物成分/组成	功效	作用机制
单药	白喉乌头		扶制及抑害兼顾	降低血清中 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子水平,并抑制关节破坏的程度 ^[37]
	肉桂	肉桂单宁 D1	扶制为主	通过信号转导和转录激活因子 3(STAT3)/视黄酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)通路抑制 Th17 分化激活 STAT5/FoxP3 来促进 Treg 分化,从而抑制 CIA 小鼠过度免疫炎症反应 ^[38]
复方	新风胶囊(复方芪蓉胶囊)	黄芪、薏苡仁、雷公藤、蜈蚣	扶制为主	抑制体内 B 淋巴细胞增殖,进一步降低促炎性细胞因子分泌,从而改善 RA 炎性平衡失调状态 ^[39]
	独活寄生汤	独活、桑寄生、秦艽、当归、防风、杜仲、熟地黄、肉桂、牛膝、白芍、川芎、人参、甘草、茯苓、细辛	扶制为主	调控 Th17/Treg 细胞失衡来延缓 RA 病程 ^[40]

表 3 中药抑制 RA 滑膜增生的作用机制

Table 3 Mechanism of traditional Chinese medicine to inhibit synovial hyperplasia in RA

类别	药物/复方	药物成分/组成	功效	作用机制
单体	苦参	苦参碱	抑害为主	抑制 JAK/STAT 信号通路,诱导 FLS 细胞凋亡 ^[41]
	青风藤	青藤碱	抑害为主	抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)/早期生长应答因子 1(EGF1)信号通路,降低 RA 滑膜的增殖 ^[42]
复方	甘草附子汤	甘草、白术、桂枝、附子	扶制与抑害兼顾	增加 FLS 中 p53、p21 的表达,降低滑膜组织中 TNF- α 、细胞周期蛋白 D ₁ (Cyclin D ₁)水平,进而抑制 FLS 增殖 ^[43]
	当归拈痛汤	羌活、甘草、茵陈、防风、苍术、当归身、知母、猪苓、泽泻、升麻、白术、黄芩、葛根、人参、苦参	扶制与抑害兼顾	激活 PI3K 通路,降低 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)比,促进细胞凋亡,进而抑制滑膜细胞增殖 ^[44]

表 4 中药缓解 RA 骨破坏的作用机制

Table 4 Mechanism of traditional Chinese medicine to alleviate bone destruction in RA

类别	药物/复方	药物成分/组成	功效	作用机制
单体	骨碎补	柚皮苷	抑害为主	抑制 c-Src 的磷酸化,进而抑制破骨细胞分化 ^[45]
	皱皮木瓜	资木瓜总苷	抑害为主	调节炎症因子的表达、抑制 RANKL/RANK/OPG 信号通路活化,从而抑制破骨细胞分化 ^[46]
复方	清热活血方	土茯苓、金银花、丹参、赤芍、苍术、黄柏	扶制及抑害兼顾	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进成骨细胞生成,从而促进骨形成 ^[47]
	护骨胶囊	制何首乌、淫羊藿、熟地黄、龟甲、巴戟天、杜仲、续断、骨碎补、当归、山药	扶制及抑害兼顾	通过调节 OPG/RANKL/RANK 通路,抑制破骨细胞活性,缓解骨破坏 ^[48]

5 讨论

尽管目前有关 RA 发病机制的研究已取得了许多重要成果,但由于其发病机制复杂,涉及遗传、环境、免疫等多个方面,有关其病机发展西医尚缺乏

统一的标准和理论基础。中医治疗 RA 时,需根据患者的具体症状、体质和病情的不同阶段进行辨证施治,但对这些病理机制的理解尚不深入,缺乏客观的诊断指标。通过查阅文献,并结合中医经典,

本文认为营卫失和在RA的发生发展中起关键作用。RA以营卫失和为病机核心所表现出来的中医学“证”的演变与其以自身免疫紊乱为主要发病机制存在着一致性。“亢害承制”理论揭示了人体内部稳态的调节机制,“承者失制,亢者为害”体现在RA发生、发展的全过程,亦是对RA中医病机的深度概括。机体正气亏虚、气血不足造成营卫失和的承制不及为发病之基;外邪侵犯机体,卫气亢盛于外,表现出卫强营弱、痰浊、瘀血既是RA发展过程中的“亢害”产物,又作为致病因素导致骨关节病变恶化。二者交互影响,虚实夹杂,推动着RA的发生发展过程。本文以“亢害承制”理论为指导,结合RA的发病机制,从中医的角度解析RA的现代医学基础,揭示气血不足、卫强营弱、痰瘀互结等中医传统概念与自身免疫紊乱、滑膜炎症、骨破坏等现代医学现象之间的内在联系,为更好解析RA的病因和发病机制提供了思路,见增强出版附加材料。

基于RA的病机特点,以“扶制抑害”为主要治则,中药单体及复方在中医理论和现代中药药理学研究的指导下,通过调和营卫以改善免疫炎症,抑制骨破坏,进而可以有效地控制RA病情的发展,为临床运用中医药治疗RA提供理论依据。而中药的现代化研究亦为中西医结合治疗类风湿关节炎提供了广阔的前景。然本文发现,部分中药及复方治疗RA的功效符合“扶制抑害”的指导原则,但在其相关的现代医学机制研究中,多数药物显示直接作用于不及或亢盛的某一方。这样的单向调节极有可能导致一方的“亢”转向另一方的“盛”。王小强等^[49]综述发现许多中药双向调节的结论通常是基于临床实践经验和文献资料的综合分析得出的推断,而缺少客观的科学验证,他们认为在接下来的研究中应继续以临床疗效为目标,进一步探索和发现更多具有双向调节功能的中药和复方。中医临床治疗重视整体观念,要通过严密的调节过程使“亢者承之,弱者彰之”,既要抑制过亢的一方,也要补充不足的一方,以恢复和维持机体阴阳的平衡状态。因此,有关中药治疗RA的双向调节机制值得后续进一步研究。

[参考文献]

- [1] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880.
- [2] 韩海燕, 沈敬华. 类风湿关节炎发病机制的研究进展

[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(93): 66-67, 69.

- [3] 马凤岐, 王庆其. 论“亢害承制”及其医学价值[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(5): 13-16.
- [4] 赵进喜, 王世东, 贾海忠, 等. 亢害承制, 道本气化; 生克制化, 以平为期[J]. 环球中医药, 2020, 13(9): 1507-1510.
- [5] 李永乐, 翟双庆. 《黄帝内经》“亢害承制”理论演进研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(5): 585-586, 589.
- [6] ROMÃO V C, FONSECA J E. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: A state-of-the-art review[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 689698.
- [7] 郭明, 安高, 封桂英, 等. CD4⁺T细胞亚群在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(9): 1004-1007.
- [8] WANG W, SHAO S, JIAO Z, et al. The Th17/Treg imbalance and cytokine environment in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(4): 887-893.
- [9] WU F, GAO J, KANG J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and treatment prospects[J]. Front Immunol, 2021, 12: 750753.
- [10] 马武开, 唐芳, 安阳, 等. 毒蕴血瘀与类风湿关节炎滑膜增生机制的相关性探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8): 2000-2001.
- [11] 叶小康, 白自然, 金敏丽, 等. 滑膜细胞在骨关节炎中的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(11): 1282-1289.
- [12] KIM J M, LIN C, STAVRE Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [J]. Cells, 2020, 9(9): 2073.
- [13] KOBAYASHI Y, UDAGAWA N, TAKAHASHI N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009, 19(1): 61-72.
- [14] 郑东辉, 戴冽, 韦秀宁, 等. 类风湿关节炎滑膜成纤维细胞通过高表达RANKL促进破骨细胞分化及活化[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2011, 5(5): 633-640.
- [15] 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.
- [16] 陈文佳, 巩勋, 刘蔚翔, 等. 从“病-证-症”关联网络探索类风湿关节炎中医证正邪论之风湿痰瘀对免疫稳态的影响候的生物内涵[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 796-806.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 李立平, 赵亚刚. 中医正气与免疫、微生态平衡的研究现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(31): 3524-3526.
- [20] 匡淑一, 李亚青, 王琳琳, 等. 基于中西医临床病证特点的免疫性血小板减少动物模型分析[J]. 世界中医药, 2024, 19(12): 1811-1815, 1819.
- [21] 张旭飞. 类风湿关节炎血瘀证与血浆凝血因子XⅢ的相关性研究[D]. 承德: 承德医学院, 2018.
- [22] 张富渊, 宋梦歌, 徐浩东, 等. 基于“热盛蚀骨”理论探析类风湿关节炎骨破坏的防治[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2129-2133.
- [23] 韩尽斌. 类风湿关节炎骨质破坏中医病机与治法探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(11): 10-13.
- [24] 彭秋伟, 姜泉, 韩曼, 等. 从骨免疫微环境探究类风湿关节炎骨破坏的中医属性及治则治法[J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(5): 550-554.
- [25] 周游. 内生痰湿在胶原诱导关节炎小鼠发病中的作用研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [26] 贾思锋, 谭艳, 谢敏, 等. 从“亢害承制”论桥本甲状腺炎的因机治要[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(8): 1092-1096.
- [27] 汪元, 张莉, 李艳, 等. 徐经世治疗类风湿关节炎经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(12): 1003-1005.
- [28] 罗成贵, 姜泉, 唐晓颇. 路志正教授运用对药治疗类风湿关节炎经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(6): 1013-1016.
- [29] 林婉娜, 苏慧琳, 李慧敏, 等. 黄芪桂枝五物汤抗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 9-15.
- [30] 彭代平, 汤小虎, 李东云, 等. 桂枝调和营卫配伍对类风湿关节炎模型大鼠炎症及骨破坏的影响[J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(3): 23-27, 38.
- [31] 周袁申, 招煦杰. 当归四逆汤治疗痹证的临床体会[J]. 中国民族民间医药, 2015(2): 83-83, 84.
- [32] 韦国雨, 陈清雄, 唐永亮, 等. 基于Wnt- β -catenin信号调控BMP-2表达探讨当归四逆汤防治类风湿性关节炎临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 243-246.
- [33] 李俊辉, 王琳, 王芳. 基于网络药理学和分子对接探讨柴胡桂枝汤治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 河南中医, 2023, 43(6): 823-830.
- [34] 燕丽君, 佟胜全, 刘静, 等. 白芍总苷介导TLR4/NF- κ B信号通路对类风湿关节炎模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2021, 47(2): 390-396.
- [35] 丁明辉, 曹茸, 徐鹏刚, 等. 桂枝芍药知母汤抑制cGAS/STING/NF- κ B通路对类风湿关节炎大鼠炎症活动的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(8): 1053-1059.
- [36] 尹谢添, 赵诗超, 向楠, 等. 桂枝附子汤调控AGEs/RAGE/NF- κ B信号通路对类风湿关节炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2023, 45(6): 1809-1815.
- [37] 杨雪. 白喉乌头对胶原诱导性关节炎大鼠Th1、Th2相关细胞因子的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [38] SHI C, ZHANG H, WANG X, et al. Cinnamtannin D₁ attenuates autoimmune arthritis by regulating the balance of Th17 and treg cells through inhibition of aryl hydrocarbon receptor expression [J]. Pharmacol Res, 2020, 151: 104513.
- [39] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 基于CD19⁺B细胞调控FAK/CAPN/PI3K通路研究新风胶囊改善类风湿关节炎机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3705-3711.
- [40] 赵海燕, 张鸿婷, 郭丹丹, 等. 独活寄生汤对肝肾不足寒湿痹阻型类风湿性关节炎Th17/Treg平衡的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(6): 8-12.
- [41] YANG Y, DONG Q, LI R. Matrine induces the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes derived from rats with collagen-induced arthritis by suppressing the activation of the JAK/STAT signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(2): 307-316.
- [42] YI L, LYN Y J, PENG C, et al. Sinomenine inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation by regulating α 7nAChR expression via ERK/Egr-1 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2018(56): 65-70.
- [43] 蔡悦, 张博, 郭静. 甘草附子汤对佐剂性关节炎小鼠滑膜成纤维样细胞增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 29-33.
- [44] 尚延春, 申晟, 柴巍巍, 等. 当归拈痛汤对类风湿关节炎大鼠滑膜细胞凋亡通路的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1718-1722.
- [45] 李风波, 孙晓雷, 马剑雄, 等. 柚皮苷对破骨细胞分化的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 308-312.
- [46] 邓颖, 金璨, 段志豪, 等. 资本瓜总苷对RA模型小鼠的骨保护作用及机制[J]. 中国药房, 2023, 34(9): 1042-1047.
- [47] 李波, 姜泉, 巩勋, 等. 清热活血方药对CIA大鼠Wnt信号通路成骨细胞相关因子的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 75-77, 99.
- [48] 朱俊. 护骨胶囊对类风湿关节炎患者骨破坏的影响[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2018, 30(3): 276-278.
- [49] 王小强, 李双阳, 白雪, 等. 中药双向调节作用的临床与研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 215-221.

[责任编辑 周冰冰]