

基于方证相应 在病证结合模式下探讨脾胃 湿热证生物学内涵^{*}

闫海琳¹, 吕文亮^{1**}, 徐 婧², 周姝含¹, 高清华³, 张思依¹,
张涵灵¹, 余 霖¹, 徐晓惠⁴

(1. 湖北中医药大学中医学院 武汉 430061; 2. 新疆医科大学中医学院 乌鲁木齐 830054; 3. 湖北中医药大学
基础医学院 武汉 430061; 4. 桐乡市第一人民医院 桐乡 314500)

摘 要:脾胃湿热证是指湿热邪气侵袭脾胃,中焦气机升降失常,湿热郁蒸,脾胃生理功能失调,以脘腹胀满、呕恶纳呆、肢体困重、便溏不爽、舌红苔黄腻、脉滑数等为主要症状的证候,多见于消化系统疾病,其中以慢性胃炎占首位。文章总结了近年来相关领域内的研究成果,在病证结合模式下,以慢性胃炎为依托,结合脾胃湿热证病因与病机演变,从炎症免疫状态失调、胃肠动力失常、水湿失化、内质网功能、微生态失调等多方面阐释了脾胃湿热证生物学内涵,同时以方验证,从另一角度,丰富证候本质的研究。

关键词:脾胃湿热证 方证相应 病证结合 证候本质 生物学内涵

DOI: 10.11842/wst.20240725001 CSTR: 32150.14.wst.20240725001 中图分类号: R256.3 文献标识码: A

病证结合是在中医理论指导下将辨病与辨证结合起来的诊疗模式。以疾病某个阶段的临床表现来归纳疾病发生发展的演变规律,从疾病全过程来分析某一阶段表现的病机特点,以病为纲、证为目^[1],将二者相结合探索证候与疾病之间的内在关系,能更好地揭示疾病本质和证治规律^[2]。

脾胃湿热证为临床常见证候,研究表明,脾胃湿热证可见于慢性胃炎、慢性肝炎、消化性溃疡等多种临床疾病,涉及西医学11个系统72种疾病,其中慢性胃炎占首位^[3]。本文将以慢性胃炎为依托,多层次、多角度、多指标,探讨脾胃湿热证的科学内涵。同时,基于方证相应的原则,结合课题组前期研究,通过以方测证的方法,进一步加深对脾胃湿热证的认识。

1 脾胃湿热证的病因病机

“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病

湿热”,湿热病的发生责之内外两端。内者,进食辛辣肥甘厚味,或饮酒无度,湿聚生热,日久脾胃受累,不运水谷之湿。外者,复感气候之湿热,如武汉处长江中下游,雨热同期,有着多湿多热的气候特点;再如岭南气候炎热,处热带亚热带气候,雨季多,当地人易患湿热病证。而脾为湿土,为受湿之区;胃为燥土,喜润恶燥,同气相求,故湿热病邪最易侵袭脾胃,终致脾胃湿热证的形成。

2 脾胃湿热证的诊断与内涵

2023年中华中医药学会脾胃病分会脾胃湿热证中医诊疗专家共识意见中指出,脾胃湿热证是湿热内蕴,中焦气机升降失常,脾湿胃热互相郁蒸所致的脾胃实证^[4]。湿与热为两种性质的一组病邪,其致病表现出两种不同属性的证候特点。湿为阴邪,黏滞重浊,难以骤化,侵袭人体易蒙蔽阳窍,阻遏气机。热为

收稿日期:2024-07-25

修回日期:2024-12-05

* 湖北中医药大学“双一流”建设重点类专项科研项目(2023ZZXJB003):慢性胃炎脾胃湿热证生物学基础研究及方证效应验证,负责人:吕文亮。

** 通讯作者:吕文亮(ORCID:0009-0003-6760-057X),本刊副主编,教授,主任医师,主要研究方向:运用温病理论防治临床重大感染性疾病的研究。

阳邪,火热之性,易伤津耗气。湿中蕴热,热处湿中,湿与热合,如油裹面,胶着难解。湿热蕴结脾胃,气机升降失衡,脾不升清,胃不降浊,运化失畅,可见食欲不振、胃脘胀满或疼痛、恶心、呕吐、嗳气、便溏不爽、倦怠、身热不扬,汗出热不解,渴不多饮,舌红苔黄腻,脉滑数等症状。其内涵为:①脾胃生理上的脾升胃降功能失衡形成的本证,如脘腹痞满、纳差诸症;②湿热表现的舌红,苔黄腻。

3 脾胃湿热证的证候规律演变与生物学本质

近年来,许多研究者在病证结合模式下,对慢性胃炎脾胃湿热证进行深入研究,多涉及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、免疫炎症、胃肠动力、微生物、水通道蛋白、代谢组学等。

3.1 湿热内蕴与炎症状态、免疫失常

3.1.1 湿热内蕴与Hp感染及炎症状态

Hp感染为慢性胃炎的主要病因,可加重胃黏膜炎症反应。多年来研究表明,在Hp胃炎患者中,以脾胃湿热证为多见。本团队认为Hp属外感邪气,可加剧胃黏膜损伤,推进慢性胃炎的进展。Hp从口而入,侵犯胃腑,外感湿热之邪与内生湿热伏藏中焦,热蒸湿动,湿郁热炽,正邪交争,正气奋起抗邪外出而致发病^[5]。Hp侵袭中焦,潜伏期长,基于中医学“审证求因”的病因认识方法,多认为其具有湿热病邪的特性,其反复发作,迁延难愈的病程特点与湿热之邪黏腻缠绵,难以速去的特性相吻合。因此,Hp作为致病原形成了类湿热证的临床特点。

早在1994年,杨春波团队对脾胃湿热证的临床研究提示,脾胃湿热证与炎症性疾病关系密切。脾胃湿热证患者胃黏膜Hp感染、炎症程度和活性更为明显^[6]。本课题组前期临床内镜下观察发现,患者胃黏膜充血水肿、红斑、伴糜烂是慢性胃炎脾胃湿热证胃镜像的特点之一^[7-8]。既往研究发现,慢性胃炎脾胃湿热证患者胃黏膜组织损伤,且伴有炎性细胞浸润,如促炎因子白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)等在黏膜组织和血清中分泌增加,黏膜组织中TNF- α 、IL-1 β mRNA表达水平升高^[9-12]。Hp感染脾胃湿热证患者,血清中促炎因子水平如IL-8、TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素-12(Interleukin-12, IL-12)、白细胞介素-17a(Interleukin-

17a, IL-17a)显著高于非Hp感染脾胃湿热证患者。以上说明促炎因子在慢性胃炎脾胃湿热证形成过程中发挥着重要作用,以致胃黏膜呈现炎症改变,且与Hp感染密切相关^[13]。

在动物模型中,本团队前期研究发现,Hp相关性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜HE染色表现为黏膜表面欠光整,腺体排列紊乱,可见较多的炎性细胞浸润,淋巴滤泡形成,中性粒细胞浸润;大鼠血清中IL-1 β 、IL-8、TNF- α 等促炎因子升高,胃黏膜组织炎症反应明显^[14]。江望等^[15]研究发现模型组Hp定植率明显升高,且模型组大鼠胃黏膜半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Cysteine aspartate protease-3, Caspase-3)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达增高,B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)表达降低,提示Hp感染可增加胃黏膜细胞凋亡,加重组织损伤;同时,Hp感染所致的胃黏膜炎症亦与细胞焦亡和细胞自噬有关,胃黏膜组织中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)表达升高可抑制自噬,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(Cysteine aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)表达升高促进细胞焦亡,继而促进胃黏膜炎症的发生。

3.1.2 湿热内蕴与免疫失衡

脾胃湿热证是疾病发生过程中的病理状态,这一过程除了炎症因子的参与,免疫调节也发挥着重要作用。动物模型中,脾胃湿热证大鼠脾脏结构异常,可见脾血窦狭窄,内皮细胞肿胀,巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞的结构损害;线粒体、溶酶体、粗面内质网明显肿胀或萎缩破坏,结构不完整;细胞核固缩或水肿^[16]。脾胃湿热证大鼠外周血T淋巴细胞亚群紊乱,表现为CD4⁺T细胞数量减少、CD8⁺T细胞数量增加,CD4⁺/CD8⁺比值降低^[17]。大鼠细胞免疫和体液免疫均呈亢进状态,并伴有白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)抗炎因子表达降低^[18]。

脾胃湿热证是中焦脾胃对湿热两种性质合邪的反应,反映了正气与邪气之间的关系^[9]。正邪交争,正不胜邪,湿热之邪滞于胃腑,难以骤化,日久耗伤脾胃之气,胃黏膜受损。湿热蕴阻中焦,正气奋起祛邪外出,以减轻炎症水平而保护胃黏膜,体现了邪正相争的病理状态。

3.2 湿热内蕴,纳运失畅与胃肠动力

饮食入口,受纳于胃腑,在胃气的作用下,磨化腐熟水谷,形成食糜;同时,脾主运,将水谷化为精微物质,并转输至周身。湿热困阻,脾胃纳运失畅,水谷精微失于消化和运输,反映出胃肠排空功能障碍,即以胃排空延迟和小肠推进减慢为特征的表现,可见纳呆、脘腹痞满等症状^[20]。

胃肠激素是胃肠道黏膜的分泌细胞产生的一系列肽类激素,对胃肠动力的兴奋与抑制发挥着重要作用^[21]。本课题组前期研究发现脾胃湿热证动物模型表现为胃酸分泌减少、胃壁黏液量降低、胃肠推进运动减弱,胃排空功能低下,且血浆胃泌素(Gastrin, GAS)和全血5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量降低,提示各种激素与胃肠动力调控有密切关联^[22-23]。在脾胃湿热证模型大鼠血清与胃窦组织中,胃动素(Motilin, MTL)、GAS、P物质(Substance P, SP)明显降低,生长抑素(Somatostatin, SS)升高;结肠组织中SP升高,肠运动亢进,说明湿热中阻,胃肠动力紊乱状态,胃部呈现胃动力抑制,肠动力亢进,并非单一的胃肠动力不足^[24]。在此基础上,课题组从脑肠互动途径进行深入研究,发现功能性消化不良大鼠胃排空延迟,胃窦平滑肌收缩活性明显下降,表现出焦虑样或/和抑郁样行为,海马区单胺递质5-HT、去甲肾上腺素(Noradrenaline, NE)水平降低^[25]。

临床研究中,团队前期通过检测慢性胃炎患者血浆MLT的含量,发现脾胃湿热证患者与MLT降低有相关性^[26]。张向菊等^[27]采用不透X线标志物-钡条法对慢性浅表性胃炎进行了胃排空观察,发现脾胃湿热证患者存在明显的胃排空功能障碍,且与上腹饱胀、便秘、嗝气、恶心症状有一定的关系。

3.3 湿热内蕴,脾不化精与吸收异常

食入于胃,经过胃之腐熟,脾之运输,将水谷转化为精微,但并不能直接为人体吸收利用,需在脾气的化与推动作用,以及其他脏腑的协同下,将水谷精微化为气、血、精、津液,水精四布,内溉五脏六腑,外濡四肢肌腠^[28]。湿热蕴阻中焦,脾不化精,输布乏源,可见腹胀、便溏、倦怠等症状。

“脾主化”功能失常与现代医学化学性消化相似,将食物中大分子物质分解为小分子物质,以利于人体吸收并发挥营养作用。这一过程离不开消化酶的作用,而酶的本质为蛋白质,于细胞内质网中合成^[29]。受

到各因素刺激,内质网功能失衡,继而蛋白质的分泌与其功能随之受到影响。现多个研究者认为酶具有脾运功能,运化失常与内质网功能有密切联系^[30]。课题组前期观察Hp感染脾胃湿热证大鼠胃黏膜上皮细胞内质网情况,发现上皮细胞内质网形态结构出现损伤,其自我修复能力降低。

3.4 湿热内蕴,水湿不化与代谢失常

人体津液的生成、输布与肺脾肾最为相关,其中饮入于胃,脾主运化谷食、水饮,若脾胃内伤,脾失健运,散精失常,不能为胃行其津液,水饮不化,或失于布散,聚而成湿。湿郁久化热,湿热蕴结,影响脾胃运化功能与升降气机,继而加重湿热之势,水、食、湿、痰、饮不化,浊邪停于体内。

水通道蛋白(Aquaporins, AQP)是细胞膜上转运水的特异孔道,参与水湿、津液的生成与代谢^[31]。其中AQP3、4在消化系统中广泛表达,对脾胃湿热证患者湿邪轻重有重要作用^[32-33]。AQP3、4的基因表达水平均呈湿重于热>湿热并重>热重于湿的趋势,此多与湿热两邪轻重有关^[34]。水液代谢紊乱,湿邪偏盛,AQP3、4基因表达增强,细胞跨膜水转运加强,以加速水液代谢,可减轻细胞充血水肿,从而维持细胞的完整性。这一过程可能是机体对湿热和炎症条件下全身性调节的局部体现^[35]。慢性胃炎脾胃湿热证患者细胞内能量代谢处于亢进状态,细胞内转运活跃,以利于水湿转输。

此外,脾胃湿热证炎症反应明显,可致细胞及线粒体肿胀、破坏,ATP合成功能障碍,故细胞呼吸时产生的能量不能及时合成ATP,致使能量化为热量散失,这与脾胃湿热证的“热”的形成密切相关^[36]。

3.5 湿热内蕴,升降失衡与代谢组学、微生物组学

脾气充盈,散精有力,脾主运化所化生的精微物质得以灌溉四旁。湿热之邪蕴阻脾胃,中焦气机壅滞不畅,脾气不升,胃气不降,纳运失调,水湿谷食积滞,代谢失常,湿热之内环境,亦可作为微生物的良好培养基,利于致病菌的生长。再者,疾病的发展是动态变化的过程,湿热久蕴,可耗伤脾胃之气,加之脾胃本虚,精微失于布散,水、湿、痰转输失畅,蓄积脏腑,终致浊邪内生^[37-38]。

代谢组学研究以机体内源性小分子代谢物为研究对象,从整体上探究其类型及数量变化的动态规律,反映即时发生的代谢情况,这与中医证候的整体

观及阶段证候演变相一致^[39]。本团队前期对Hp相关性胃炎脾胃湿热证患者尿液代谢组学检测,筛选出马尿酸、牛磺酸、岩藻糖、甘油、葫芦巴碱、氧化三甲胺磷酸肌酸、葡萄糖8种代谢物,为脾胃湿热证的潜在生物标志物^[40]。慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证组与正常组比较,亦有8种差异性代谢产物。同时,胃癌组与慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生组、胃癌组与胃络瘀血型慢性萎缩性胃炎组代谢组学的差异具有相似性,提示慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证-胃络瘀血证的转化很大程度上发生于慢性萎缩性胃炎中度——重度萎缩(或伴肠化)的过程,湿热夹瘀是慢性胃炎“炎癌转化”的关键病机^[41]。此外,于静波等^[42]对脾胃湿热证大鼠尿液进行代谢组学检测发现,脾胃湿热证主要引起组氨酸代谢、三羧酸循环、乙醛酸和二羧酸代谢3条代谢通路的紊乱。内源性代谢物的活性/失活状态失衡,可能涉及机体免疫应答、物质及能量代谢、炎症反应和肠道菌群等方面。

在微生物组学方面,课题组采用16S rDNA基因高通量测序联合代谢组学技术发现,Hp相关性胃炎脾胃湿热证患者胃黏膜病理改变与Hp感染后宿主胃黏膜菌群结构功能改变有关^[43],且Hp感染会引起舌苔微生物菌群的多样性和生物群落丰度下降,导致有益菌减少,有害菌增加^[44]。

3.6 湿热酿痰,上扰心神与脑肠轴

脑窍与脾胃上下相通、互相联系。湿热内蕴,上蒙脑窍,阻遏气机,可见头昏、头面部油腻、困倦乏力;湿热日久,炼液为痰,痰热上扰心神,可出现失眠、情志失常等;再脾胃虚损者,气血生化乏源,心神失养,亦见失眠。正所谓“胃不和则卧不安”,湿、热、痰为患,临床上慢性胃炎患者常伴有失眠、焦虑等病症。“脑肠轴”概念的提出,对慢性胃炎伴发失眠症的机理探讨有积极意义。多项研究表明胃不和与睡眠有着直接密切的关系^[45-46]。课题组前期临床观察亦发现慢性胃炎合并失眠患者多见,以湿热中阻,痰热内扰为常见证型^[47]。

脑肠轴是一类多肽类神经递质,主要包括胃肠激素、胃肠神经肽和神经肽等,如5-HT是调节睡眠、影响情绪的神经递质之一^[48],95%来源于胃肠道,由肠嗜铬细胞分泌,能促进肠道平滑肌收缩,增加胃肠道蠕动^[49-50]。团队前期构建慢性胃炎脾胃湿热证并发失眠动物模型,5-HT在胃与海马组织中的mRNA及蛋白

表达水平均明显降低,即对胃肠道和中枢同时发挥着作用。

此外,亦有研究发现脾胃湿热大鼠存在下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴的改变,大鼠处于亢进的病理状态^[51]。在各种刺激因素下,大鼠发生应激反应,HPA轴作为应激的枢纽,会发生神经-内分泌的改变。血清皮质酮(Corticosterone, Cort)、血浆促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、 β 内啡肽(β -endorphin, β -EP)浓度升高,对机体的情绪、认知、记忆等行为学产生影响^[52]。研究发现CRH、ACTH的释放可提高大脑皮层应激性,进而减少睡眠^[53]。这与脾胃湿热证患者倦怠乏力、肢体困重、失眠等症状相一致。

4 慢性胃炎脾胃湿热证病证结合动物模型

病证结合模型疾病联合中医证候是现代制备动物模型常见的一种形式,既符合疾病的发病机制,又体现出中医证候特点。

李合国等^[54]以高糖高脂喂养+湿热环境+2%水杨酸钠方法构建慢性胃炎脾胃湿热证大鼠模型,可见大鼠出现体质量减轻、纳食减少、大便不成形、小便短黄等典型湿热症状,且黏膜病理炎症较正常组更为显著,黏膜细胞凋亡高于正常组。江望等^[55]利用复合因素(高糖高脂饮食+劳倦+湿热环境+苦寒药+生物因子,Hp)构建Hp胃炎脾胃湿热证大鼠模型,造模后可见大鼠出现活动量减少,饮食、饮水量少表现,Hp定植成功,黏膜组织病理损伤明显,IL-4、IL-10水平降低,IFN- γ 、TNF- α 水平增加。黄琴等^[56]以湿热环境+高糖高脂饮食+白酒+灌服热盐水、2%水杨酸、饮用脱氧胆酸钠+饥饱失常方法建立胃癌前病变脾胃湿热证SD大鼠模型,可见胃黏膜IL-6、NF- κ B表达明显升高。

5 基于方证相应的连朴饮-脾胃湿热证机制

证候是中医辨证论治的关键,其生物学基础是证候本质研究的主要内容^[57]。证候的辨别是方药有效施治的重要前提,而证候与方药之间的对应关系是临床疗效的保证^[58]。方药用之有效,可通过其功效和作用反推出证候的属性,此研究方法始于古代医籍的研究分析,尤其是对仲景《伤寒论》的研究,书中存在很多罗列症状、随症附方的条文,但仲景并不是简单的对症治疗^[59],后世医家以方测证,根据遣方用药来总结一

系列症状背后的本质——证候,此研究方法的运用源于方证相互对应的关系。随着中医药现代化的发展,以方测证的研究方法也随之应用于中医药证候的研究,方之有效推测证型为何,通过以方测证验证证候模型的成功与否,以及推测疾病模型的证候属性^[60]。在证候研究中,若单纯对证候进行研究,难以找到切入点,且存在部分研究结果矛盾的情况,故证候本质的研究当在病证结合的模式下开展^[61]。

方证相应是基于中医辨证论治思维所确立的方证关系,以有是证,用是方为原则,探讨方药与病证之间的内在联系的临床诊疗原则。证下系方,方随法出。连朴饮为治疗脾胃湿热证的经典用方,由王孟英所创,载于《霍乱论》书中,原方治疗湿热蕴伏之霍乱,兼能行食涤痰。作为脾胃系病常用经典名方,已收录于2023年9月国家中医药局、国家药监局联合发布的《古代经典名方目录(第二批)》。方中黄连、栀子味苦性寒,苦能燥湿,寒能清热;厚朴、半夏、石菖蒲辛、苦、温,苦能燥、能泄,辛能行、能散,既行气燥湿,又通达气机,除中焦痞塞之气;芦根甘寒,清热之余可使水湿从小便而出,利湿而无伤阴之弊。全方辛开苦泄,宣畅中焦升降之机,集清热利湿于一方之中,邪去则升降相因,气机通畅,水谷精微得以转运输布。近年来,课题组一直致力于脾胃湿热证证候本质的研究,基于前期研究基础,以方测证,从连朴饮入手,深化脾胃湿热证的研究。

多年临证经验证明,吕文亮教授运用连朴饮治疗湿热型脾胃系疾病疗效明显^[62-64]。在真实世界临床观察中发现,慢性胃炎脾胃湿热患者以胃脘疼痛、脘腹痞胀、口干、口苦口黏、嘈杂反酸、暖气、口臭为主要症状^[65],其中口臭为Hp感染脾胃湿热证较为特异的症状,连朴饮随证加减可明显改善上述主症。本团队相关研究亦发现,连朴饮加味方联合铋剂四联疗法根除Hp并可显著改善Hp感染者临床症状;在改善“口黏且苦”“肢体困重”“口臭”“脘腹饱胀”单项症状疗效及随时间延长缓解临床症状上凸显优势^[66]。

在基础研究方面,炎症免疫失衡、胃肠动力失常、脑肠轴失衡、代谢等失常等是脾胃湿热证的病理状态。课题组研究表明,Hp胃炎脾胃湿热证大鼠经连朴饮治疗后,胃黏膜的腺体排列、炎性细胞浸润均有所改善,以高剂量组改善最为明显。大鼠胃黏膜组织Caspase-3、Bax蛋白表达显著降低,Bcl-2蛋白表达显

著升高。Th1、Th2、Th17、Th1/Th2、Th17/调节性T细胞(Regulatory T cells,Treg)细胞比例显著下降。大鼠血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-17a促炎因子水平显著降低,IL-4、IL-10、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β ,TGF- β)抗炎因子水平显著上升。连朴饮可通过调节免疫细胞分化和相关细胞因子分泌,改善细胞凋亡,发挥对模型大鼠的胃黏膜保护作用^[43]。

Hp相关性萎缩性胃炎中,连朴饮加味方(原方加丹参、土鳖虫、蒲公英)通过降低模型大鼠血清中炎症细胞因子水平,升高血清GAS、胃蛋白酶原I(Pepsinogen I,PG I)、胃蛋白酶原II(Pepsinogen II,PG II)水平,在一定程度上恢复PG I/PG II,重新活化刺猬蛋白-细胞表面受体Ptc-G蛋白偶联受体样蛋白Smo-胶质瘤相关癌基因同源蛋白Gli(Hedgehog信号通路,Hh-Ptc-Smo-Gli),调整烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶/核因子 κ B/转录信号转导子和转录活化子1(NOX/NF- κ B/STAT1)通路,显著改善了模型大鼠胃组织形态^[44]。同时,还可通过下调血清炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 的表达量与抑制胃组织中信号传导与转录激活因子3 mRNA(STAT3 mRNA)、Janus激酶mRNA(JAK2 mRNA)表达以及p-JAK2、p-STAT3水平,改善炎症微环境,修复胃黏膜形态,并通过下调表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor,EGFR)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)以及低氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)mRNA的表达量,抑制血管新生,进而对慢性萎缩性胃炎发挥治疗作用^[67]。

此外,连朴饮加味方(原方加炒白术、煅瓦楞子、甘草)对维持肠道菌群多样性有一定作用,可能通过促进有益菌菌群生长,减少有害菌,调节拟杆菌门(Bacteroidetes,B)与厚壁菌门(Firmicutes,F)两者比例,提高B:F值以调节肠道菌群失衡,明显缓解胃肠道症状,发挥其调节作用^[66]。

6 小结

本文基于病证结合模式,以慢性胃炎为依托,探讨了脾胃湿热证生物学基础,为脾胃湿热证证候本质的深入研究提供了借鉴。通过梳理发现,目前对脾胃湿热证证候本质的研究,多为单系统、单层次的指标观察,各系统、层次之间的相互关系,影响方式有待更深入的研究。当从整体和系统观出发,在中医理论指

导下,探索证候形成过程中的病理内涵。此外,有是证,用是方,以方证相应为指导,从复方药效成分、作

用机制为出发,进一步探究脾胃湿热证候本质内涵也是有效的途径。

参考文献

- 全小林. 论症、证、病结合辨治模式在临床中的应用. 中医杂志, 2010, 51(4):300-303.
- 王阶, 熊兴江, 张兰凤. 病证结合模式及临床运用探索. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3):297-299.
- 杨春波, 黄可成, 肖丽春, 等. 脾胃湿热证的临床研究——附400例资料分析. 中医杂志, 1994, 35(7):425-427.
- 中华中医药学会脾胃病分会. 脾胃湿热证中医诊疗专家共识(2023). 中华中医药杂志, 2024, 39(8):4221-4225.
- 闫海琳, 张涵灵, 徐婧, 等. 从“湿热致瘀酿毒”辨治幽门螺杆菌胃炎炎癌转化. 中华中医药杂志, 2024, 39(3):1305-1308.
- 杨春波, 傅肖岩, 柯晓, 等. 慢性胃炎脾胃湿热证的免疫组织化学研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998, 6(2):68-72.
- 张平, 吕文亮, 高清华, 等. 基于数据挖掘慢性胃炎脾胃湿热证的胃镜像研究. 时珍国医国药, 2016, 27(5):1274-1276.
- 万莹. 慢性胃炎脾胃湿热证流行病学、证候学及诊断标准相关因素的研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2013.
- 武一曼, 任彦, 葛振华, 等. 脾胃湿热证慢性胃炎与Hp感染率、NF- κ B、TGF- α 表达的相关性研究. 中医杂志, 2005, 46(6):449-450, 453.
- 冯春霞, 劳绍贤, 黄志新, 等. 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证胃粘膜病理、幽门螺杆菌感染及胃粘膜分泌特点. 广州中医药大学学报, 2003, 20(3):187-190.
- 陈冠林, 罗琦, 陶双友. 胃黏膜组织肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 在慢性胃炎脾胃湿热证患者中的表达及临床意义. 广州中医药大学学报, 2013, 30(6):811-814.
- 段柳花, 李丹丹, 徐喃喃. 半夏泻心汤加减治疗脾胃湿热型慢性胃炎对患者胃功能及炎症反应水平的影响. 四川中医, 2023, 41(11):124-127.
- 廖桂彬, 唐舒婷, 廖晓意, 等. Hp相关性胃病脾胃湿热证、脾气虚证的胃黏膜菌群特征及炎症水平分析. 南京中医药大学学报, 2022, 38(7):576-583, 650.
- 徐晓惠. 连朴饮加味方干预Hp相关性萎缩性胃炎模型大鼠的疗效与作用机制研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2022.
- 江望, 田生望, 贺单, 等. 三仁汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证大鼠消化吸收功能及Akt/NF- κ B通路的影响. 中国现代应用药学, 2024, 41(12):1663-1670.
- 文小敏, 廖荣鑫, 彭胜权, 等. 脾胃湿热证湿偏重、热偏重型大鼠模型脾脏超微结构观察. 新中医, 2008, 40(3):93-94.
- 文小敏, 廖荣鑫, 谭永振. 三仁汤对脾胃湿热证大鼠模型外周血T淋巴细胞亚群的影响. 南方医科大学学报, 2008, 28(7):1201-1202.
- 张一帆, 李星, 朱亨昭, 等. 清化饮对脾胃湿热证大鼠B淋巴细胞增殖及IL-4、TNF- α 表达的干预作用. 中国中医药科技, 2012, 19(1):20-21.
- 陈晴清, 张静. 脾胃湿热证与Th1/Th2细胞平衡的相关研究. 内科, 2007, 2(4):588-590.
- 徐婧, 张磊, 侯晓华, 等. 连朴饮对功能性消化不良大鼠胃动力的影响. 中华中医药杂志, 2022, 37(2):1018-1021.
- 于红珍, 付明海, 吉小平, 等. 简述胃肠动力调节机制的研究进展. 世界华人消化杂志, 2020, 28(23):1183-1191.
- 吕文亮, 程方平, 黄廷荣. 燥湿运脾汤对脾胃湿热中阻证作用的实验研究. 湖北中医杂志, 2002, 24(4):8-9.
- 吕文亮, 邱明义. 脑肠肽及其受体表达在阐释清热祛湿法机理中的作用与意义. 中医药学刊, 2004, 22(8):1452-1454.
- 吕文亮. 清热化湿法对温病湿热证模型作用及其机理的实验研究. 武汉: 湖北中医学院博士学位论文, 2005.
- 徐婧. 连朴饮基于脑肠同调途径治疗功能性消化不良的作用机制研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2020.
- 高清华, 万莹, 吕文亮. 慢性胃炎脾胃湿热证与胃动素的相关性探讨. 时珍国医国药, 2014, 25(12):3067-3068.
- 张向菊, 劳绍贤, 王建华, 等. 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证患者的胃排空功能分析. 新中医, 2001, 33(3):17-19.
- 吕林, 王凤云, 马祥雪, 等. 中医脾虚本质科学内涵研究之探讨. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(3):622-627.
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 等. 基于内质网功能探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵. 中医杂志, 2015, 56(14):1174-1177.
- 吕林, 唐旭东, 王凤云, 等. 基于内质网应激角度探讨中医脾虚本质. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):819-823.
- 佑金波, 吴斌, 赵明芬. 中医药调节水通道蛋白的研究进展. 新疆中医药, 2024, 42(1):102-105.
- 郭璇, 罗燕, 喻斌, 等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证小鼠AQP4、IL-6、IL-8的影响. 中国中医急症, 2014, 23(9):1599-1601, 1679.
- 梅武轩, 劳绍贤, 周正, 等. 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与胃黏膜水通道蛋白3、4基因表达的相关性研究. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(10):891-893.
- 陈更新, 劳绍贤, 黄志新, 等. 中药对脾胃湿热证患者胃黏膜水通道蛋白3、4基因表达的影响. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3):199-202.
- 韦嵩, 劳绍贤, 黄志新, 等. 脾胃湿热证模型大鼠胃黏膜AQP₃、AQP₄基因的表达. 中国中医急症, 2008, 17(3):357-358, 384.
- 李合国, 李素娟, 高军丽. 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白及线粒体相关性研究. 新中医, 2012, 44(5):33-35.
- 林传权, 陈姗姗, 李伟豪, 等. 从糖脂代谢的“物质-能量-信息流”认识“脾气散精”输布过程. 中华中医药杂志, 2024, 39(2):571-575.
- 贾连群, 宋因, 吕美君, 等. 基于“脾气散精”理论探讨肠道微生物稳态与糖脂代谢的关系. 辽宁中医杂志, 2019, 46(9):1862-1864.
- Li J X, Li R Z, Sun A, et al. Metabolomics and integrated network pharmacology analysis reveal Tricin as the active anti-cancer

- component of Weijing decoction by suppression of PRKCA and sphingolipid signaling. *Pharmacol Res*, 2021, 171:105574.
- 40 孙易娜. Hp相关性胃炎脾胃湿热证病机转化规律及其代谢组学研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2017.
 - 41 徐晓惠. 基于代谢组学技术的脾胃湿热型慢性非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎证候演化规律研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2019.
 - 42 于静波, 韩越, 谢新, 等. 脾胃湿热证大鼠模型的尿液代谢组学分析. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(10):166-173.
 - 43 张思依. Hp感染对胃微生态影响的临床观察及连朴饮对Hp相关性胃炎脾胃湿热证模型大鼠的作用机制研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2021.
 - 44 杨琼. 基于“湿热伏邪”理论探讨幽门螺杆菌感染与舌苔微生物菌群的相关性. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2021.
 - 45 霍正强, 朱文润, 袁国平, 等. 慢性胃炎伴睡眠障碍与中医辨证分型的关系. *中国农村卫生事业管理*, 2017, 37(10):1270-1271.
 - 46 苏玉花, 王祥安. 失眠与慢性胃炎的相关分析. *中国实用医药*, 2015, 10(23):38-39.
 - 47 龙喻. 吕文亮教授运用黄连温胆汤经验及其治疗慢性胃炎合并失眠的机制研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2021.
 - 48 Azizi H, Hwang J, Suen V, *et al.* Sleep deprivation induces changes in 5-HT actions and 5-HT1A receptor expression in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2017, 655:151-155.
 - 49 Wirth A, Holst K, PONIMASKIN E. How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons. *Prog Neurobiol*, 2017, 151:35-56.
 - 50 Wouters M M, Farrugia G, Schemann M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(Suppl 2):5-12.
 - 51 朱星, 廖荣鑫, 吕东勇. 脾胃湿热证大鼠HPA轴改变机制的研究. *新中医*, 2010, 42(10):115-116.
 - 52 李云鹏, 文小敏, 武凯歌, 等. 三仁汤对脾胃湿热证大鼠肾上腺指数及血清Cort、血浆ACTH、 β -EP的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(11):1006-1007, 1012.
 - 53 李凌江, 李则宣. 精神应激的生物学致病机制研究-Ⅱ: 神经内分泌机制. *中国行为医学科学*, 2005, 14(2):156-157.
 - 54 李合国, 劳绍贤. 清浊安中汤对慢性胃炎脾胃湿热证大鼠模型细胞凋亡及Bcl-2的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(21):189-192.
 - 55 江望, 田生望, 贺单, 等. 基于Tim-3/aletin-9信号通路探讨三仁汤对Hp相关性脾胃湿热证胃炎症状改善及巨噬细胞极化的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(2):484-491.
 - 56 黄琴, 魏瑄, 王和生, 等. 王氏连朴饮对脾胃湿热胃癌前病变大鼠胃黏膜IL-6、NF- κ b表达的影响. *山西中医*, 2016, 32(2):55-57.
 - 57 郝闻致, 王蓉燕齐, 李晓娟, 等. 基于方证相应的肝郁脾虚证生物学基础述评. *中华中医药杂志*, 2023, 38(7):3005-3011.
 - 58 黄煌. 方证相应与“方一病一人”思维模式. *江苏中医药*, 2023, 55(5):1-5.
 - 59 郑丰杰. 从方证相应与方-证要素对应谈经方临床应用. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(10):653-657.
 - 60 钟森杰, 李静, 李琳, 等. “以方测证”在中医证候模型研究中的应用述评. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2):48-50.
 - 61 衷敬柏, 王阶, 赵宜军, 等. 病证结合与方证相应研究. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(2):137-139.
 - 62 张涵灵, 徐婧, 闫海琳, 等. 基于“治未病”理论防治慢性胃炎脾胃湿热证. *湖北中医药大学学报*, 2023, 25(4):42-44.
 - 63 闫海琳, 孙易娜, 吕文亮. 吕文亮从湿热论治胃痞经验. *湖北中医药大学学报*, 2023, 25(1):110-113.
 - 64 徐婧, 吕文亮. 吕文亮运用湿热伏邪理论治疗慢性脾胃病临床经验. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7):3104-3106.
 - 65 闫海琳. 基于真实世界吕文亮教授治疗慢性胃炎脾胃湿热证的临床观察与用药规律研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2023.
 - 66 黄超群. 连朴饮加味方联合四联疗法治疗Hp相关性胃炎的疗效评价及与肠道微生态相关性的机理研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2022.
 - 67 向阳. 连朴饮加减方阻断慢性胃炎“炎癌转化”经验传承与作用机制研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2021.

To Explore the Biological Connotation of Dampness-Heat Syndrome of Spleen and Stomach Based on the Correspondence Between Syndrome and Prescription under the Mode of Combining Disease and Syndrome

YAN Hailin¹, LYU Wenliang¹, XU Jing², ZHOU Shuhan¹, GAO Qinghua³, Zhang Siyi¹,
ZHANG Hanlin¹, YU Lin¹, XU Xiaohui⁴

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China;

3. College of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

4. The First People's Hospital of Tongxiang, Tongxiang 314500, China)

Abstract: Dampness-heat syndrome of the spleen and stomach refers to the evil dampness-heat invading the spleen and stomach, the abnormal rise and fall of the middle jiaoqi machinery, dampness-heat depression and steaming, the

physiological dysfunction of the spleen and stomach, with abdominal distention and distention, nausea and lethargy of the limbs, poor loose stool, red tongue and yellow greasy fur, and slippery pulse as the main symptoms of the syndrome, most common in digestive system diseases, among which chronic gastritis is the first. This paper summarized the research results in the past decade and related fields. In the mode of combination of disease and syndrome, based on the principle of corresponding prescription and syndrome, combined with the etiology and pathogenesis evolution of spleen and stomach damp-heat syndrome, the biological connotation of spleen and stomach damp-heat syndrome was explained from various aspects such as inflammation and immune disorders, gastrointestinal motility disorders, water and humidity loss, endoplasmic reticulum function, and micro-ecological disorders. Enrich the research of the essence of syndrome.

Keywords: Dampness-heat syndrome of spleen and stomach, Corresponding prescription and syndrome, Combination of disease and syndrome, The essence of syndrome, Biological connotation

(责任编辑: 刘玥辰)