

· 中医中药 ·

基于《黄帝内经》“心合小肠”理论谈肠道微生态与骨质疏松症相关性

陈青海¹ 于海洋^{1,2*} 李巧梅¹ 张晓刚¹ 徐克武¹ 蒋宜伟^{1,2} 苏积亮²

1.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000

2.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1185-04

摘要: 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种由多因素导致的临床常见的慢性代谢性骨病。在我国先秦、秦汉时期,《黄帝内经》提出“心合小肠”理论。近年来,随着医学研究的发展,对肠道微生态与骨质疏松症关系的研究已成为一个新的研究点。因此,笔者将中医传统“心合小肠”理论与肠道微生态和骨质疏松症的现代研究联系起来,旨在明确心-小肠-骨质疏松症三者之间的相关性,以期对骨质疏松症的中医防治及现代研究提供一个新思路。

关键词: 中医学;心;肠道微生态;骨质疏松症

Discussion on the relationship between heart-gut microecology-osteoporosis based on the theory of “the heart and the small intestine share a paired relationship” in internal classic

CHEN Qinghai¹, YU Haiyang^{1,2*}, LI Qingmei¹, ZHANG Xiaogang¹, XU Kewu¹, JIANG Yiwei^{1,2}, SU Jiliang^{1,2}

1.Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2.Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: YU Haiyang, Email: doctoryhy@163.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a kind of chronic metabolic osteopathy, which is caused by many factors. In the pre Qin and Qin Han Dynasties, the Huangdi Neijing put forward the theory of “the heart and the small intestine share a paired relationship”. In recent years, with the development of medical research, the relationship between intestinal microecology and osteoporosis has become a new research point. Therefore, in this paper, the author of traditional Chinese medicine “heart and small intestine” theory and modern research intestinal microecology and osteoporosis, in order to clarify the relationship between heart small intestine osteoporosis, in order to provide a new idea for the prevention and treatment of osteoporosis and modern research.

Key words: TCM; heart; intestinal microecology; osteoporosis

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以全身性的骨量降低、骨脆性增加、骨微观结构改变、骨折风险增高的代谢性骨病^[1]。据不完全统计,在我国,截止 2016 年,50 岁以上人群此病的患病率已近 40%,在疾病谱中紧随心血管其后,位于第二位^[2-3]。目前,随着世界范围内人口寿命的增加,以及我国老龄化社会进程的加重,其已严重威胁到老年群体的生活质量。有学者预测^[4],至 2050 年,用于治疗此病的医疗费将达到 1 600 亿元左右,给家庭及社会

带来沉重的负担。因此,OP 的预防及治疗对于当今社会而言尤为重要。

近年来,随着分子生物学的快速发展,肠道微生态与骨质疏松症的关系已成为一个新的研究热点。中医早在《黄帝内经》中就有“心合小肠”的经典理论存在。然而对于骨质疏松症的发病原因,中医多责之于“肝、脾、肾”三脏亏虚^[5]。有关心与此病之间的联系,学界之论述极少。因此,笔者将基于中西医结合的思路,结合中医“心合小肠”理论来探讨肠道微生态与骨质疏松症之间的关联性,以期对中医的现代临床论治骨质疏松症提供理论依据。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81560780); 甘肃省中医药管理局课题 (GZK-2017-17)

* 通信作者: 于海洋, Email: doctoryhy@163.com

1 心合小肠

1.1 “心合小肠”理论学说溯源

中医学认为,人体是一个有机的统一体,其整体之中又分为若干小整体,故而人体内的各脏、各腑以及各个组织器官都是一个统一的整体,其间相互配合,相互作用,共同形成了一个以五脏六腑为中心的统一体。而心与小肠就是此间的一个小整体之一。“心合小肠”理论早在我国内经时代就已提出,《灵枢·本输第二》载:“心合小肠,小肠者,受盛之腑……”。此言明确指出,心在腑合小肠。此当为“心合小肠”理论诞生的原始依据。而合,意为相关、相合之意,是指心与小肠在生理上相互配合,在病理上相互影响。而后,经过历代后世医家对此理论的逐步解说,最终形成“心与小肠相表里”的说法。如《医宗金鉴》载:“心与小肠为表里也。然所见口糜舌疮,小便黄赤,茎中作痛,热淋不利等证,皆心热移于小肠之证”。

1.2 “心合小肠”学说的基础

《灵枢·本脏第四十七》载:“心合小肠,小肠者,脉其应”。中医学认为,五脏者,藏精气而不泄;六腑者,传化物而不藏,而心主血脉,故而心血的充盈与否,与小肠的化物功能则密切相关。《素问·灵兰秘典论》载“小肠者,受盛之官,化物出焉”。小肠作为“受盛”之官的同时,将受盛之物进行“泌别清浊”之后,对其糟粕传送至体外,对其精微物质上输于脾,脾气散精以入于心而化生心血。无疑,此进一步说明了心与小肠生理上的密切联系。隋代巢元方《诸病源候论》载:“心主于血,与小肠合。若心家有热,结于小肠,故小便血也”。明代孙一奎《医旨绪余》又载:“小肠为心之腑,心色赤……主引心火浊气下行,而不使上干于华盖,所谓容受之腑也”。可见,当心经有热时,其热可下移小肠,谓之“心移热于小肠”,则会引起便血等症的出现。反之,若小肠有火,亦可上移于心,则会出现心烦、不寐、口舌生疮等症,其中口舌生疮之症盖因舌为心之苗窍之故也。可见,心与小肠两脏在病理上亦是密切相关。同时,现代研究证明,心与小肠均来源于同一组织胚层,而胚胎初期发育生成的神经脊,一部分进入到了中枢神经系统组织,而另一部分则进入到了肠神经系统。说明,心与小肠具有同源性^[6]。另外 Ly NP 等^[7]通过调查 2 831 位肠病患者发现,其患心血管疾病的几率远远大于正常人群。由此可见,心与小肠在现代医学上亦确有相关性,虽然其中许多机制仍然有

待进一步研究,但足够说明本文之问题。

2 心-肠道微生态-骨质疏松症

2.1 肠道微生态与骨质疏松症

2.1.1 肠道微生态:肠道微生物与人体是一个共生的关系,因此,自人出生后即有肠道微生物的伴生。其种类约 1 000 余种,总量约达 100 万亿,数量比人类的基因数还多出 150 倍,更是人体细胞数目的 10 倍左右^[8-11]。在正常情况下,肠道微生物与其宿主处于一个相对平和的状态^[12],即宿主给肠道微生物提供一个繁衍栖息的场所,同时这些微生物的存在又对肠道功能起调节及保障作用。因此,其不但与肠道食物的消化吸收密切相关,并且也可以产生相应的有益物质,以抵御外来致病因子的侵袭,同时还可以调节肠道内的免疫应答机制等^[13]。故而肠道微生态的平衡状态与宿主肠道的健康情况息息相关。目前,已有许多研究^[14-16]证明,若肠道微生态系统发生紊乱,不但可以导致肠炎等一系列肠道病变的发生,与骨质疏松症的发病也密切相关。

2.1.2 肠道微生态与骨代谢之间的相关性:当前,随着分子生物学的进一步发展,越来越多的研究^[17]已经明确表明肠道微生态与骨质疏松症具有明显的相关性。Sjogren 等^[18]的研究指出,肠道微生物对人体的骨量具有明显的调控作用。研究者通过造模发现,模型中肠道菌群缺乏(无菌组)的小鼠胫骨骨密度明显高于普通小鼠;同时,普通小鼠体内的 CD4⁺ T 细胞、TNF α 和破骨细胞前体细胞 (CD4/GR1) 水平明显高于无菌小鼠,表明菌群缺乏组的小鼠骨量增加与破骨细胞数量减少相关。而后期,对无菌组小鼠进行微生物移植后,检测其骨髓 CD4⁺ T 细胞及破骨细胞前体明显增加,而骨量较之前有所下降,这显著说明肠道菌群对骨量具有明显的调控作用。Kocabagli N 等^[19]通过研究发现,喂食普通食物的鸡较喂食含有地衣芽孢杆菌的益生菌食物的鸡,胫骨骨密度显著低下,这说明,喂食肠道益生菌可以通过调节肠道微生态从而影响骨量。陈晨等^[20]研究发现,短链脂肪酸不但具有明显的抗炎作用,同时也可有效地增加小鼠的骨密度。同时 KE Scholz-Ahrens 等^[21]研究发现,丁酸梭菌、双歧杆菌等肠道益生菌可产生短链脂肪酸,可以促进钙、磷等离子在肠道内发生溶解,以利机体吸收,从而提高骨的强度。反之,若肠道内的益生菌数量减少,将会导致短链脂肪酸的缺乏,最终会导致肠道对钙、磷等离子吸收障碍,最终导致 OP 的发生。同时, Ito M 等^[22-23]研

究发现,相对稳定的微生态可以有效预防肠道细胞氧化损伤以及感染,更有利于钙离子的吸收,从而预防 OP 的发生。可见,肠道微生态对骨代谢具有明显的调控作用。

2.2 “心合小肠”与骨质疏松症之间的关系

现代医学认为,骨质疏松症是一种以破骨细胞和成骨细胞比例失衡,造成骨代谢处于负平衡而出现骨强度下降、骨脆性增加的一种代谢性疾病。西医学将此病按照其病因分为原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症等,其病因主要有性激素的异常、年龄、内分泌疾病以及营养因素等^[24]。随着现代科技的快速发展,越来越多的学者倾向于将现代医学的知识应用于中医学的理念当中,采用现代医学的手段去剖析中医学对现代临床的指导应用价值。中医学认为,此病之病因病机主要是肝脾肾三脏亏虚为主,而少责于心,这就为本文从心脏疾病导致肠道微生态紊乱,从而造成 OP 提供了研究的空间。《素问·五脏生成》载:“诸血者,皆属于心”。《素问·痿论》又载:“心主身之血脉”。可见,全身血脉的运行皆赖于心脏行血的功能。若心病生,心之行血功能异常,必然导致血行不畅,“瘀”阻血脉,致使气血痹阻于骨外,若“瘀”的病理状态长期得不到纠正,骨骼不得气血濡养,则会导致 OP 的发生^[25]。另在中医学理论中,有心肾相交、水火既济之说,心居于上焦,主火为阳;肾脏处于下焦,主水为阴。在生理情况下,心火下降温煦肾水,防其寒凉凝滞;同时肾水可上济心阴,防其火热炎上。在病理状态下,如心火过旺而下移于肾,耗伤肾阴,以致肾水、肾精不足,而肾主骨,致使骨骼不得肾中精气濡养,从而继发诸如骨质疏松症等相关疾病^[26]。可见,在中医学中,由心脏疾病继发骨质疏松症的理论可谓比较完善。但可惜的是,由于其缺乏现代医学研究的相关证据,得不到中医学界外部分学者的认可。当前,随着现代医学发展,诸多学者研究^[27]发现,心脏疾病的发生将会导致肠道微生态的紊乱,而笔者在前文就已做赘述,肠道微生态的紊乱又会导致骨质疏松症的发生,这就为中医学从心脏疾病继发骨质疏松症的研究提供了条件。刘言薇等^[28]研究发现,冠心病的发病与肠道菌群的失衡密切相关。胡海兵等^[29]通过实验研究发现,冠心病患者与正常人群相比,其肠道有益菌的数量明显下降,同时冠心病患者的肠道菌群在抵御疾病、调节代谢以及维持肠道功能方面均弱于健康人群。李小旺等^[30]研究发现,患有心内膜炎的患者相比健康人,其肠道内双歧杆菌、乳酸菌等益生

菌数量明显减少,而针对心内膜炎患者进行为期 1 周的治疗,发现其肠道内乳杆菌以及双歧杆菌等益生菌的含量明显升高。无疑,这是现代医学对传统中医学“心合小肠”理论的进一步解说。同时,吕锡斌等^[31-32]研究发现,冠心病患者可通过增加双歧杆菌、乳酸菌等益生菌来改善病情,这些有益菌不但可以调节脂代谢,降低肠道内的炎症反应,并且双歧杆菌等有益菌对骨代谢具有重要的调节作用。其调节骨代谢,以促进骨的形成,增强骨质,从而抑制骨质疏松症的发生;刘海燕等^[33]研究发现,肠道益生菌可以通过调节肠道上皮屏障功能、肠道菌群的免疫应答等调节肠道微生态,从而干预骨代谢的过程,纠正骨质疏松症的病理进程。由此,可以得到这样的一个关系,即心系疾病→肠道微生态紊乱→骨质疏松症。

3 总结与展望

综上所述,心系疾病、肠道微生态以及骨质疏松症三者之间密切相关。而当前,有关心系疾病与骨质疏松症之间的联系,学界研究较为少见。朱彤等^[34]研究发现,慢性心力衰竭患者骨密度水平明显低于正常人群,并且其骨密度水平与病情的轻重呈正相关。赵希云等^[35]以 OPG/RANK/RANKL 信号通路为基础将与心系疾病与骨质疏松症联系起来。随着肠道微生态与骨质疏松症研究的兴起,笔者发现,《黄帝内经》“心合小肠”理论为通过肠道微生态揭示心系疾病与骨质疏松症发生的关键点所在。故而在本文中,笔者将这个传统的中医理论与现代分子生物学结合起来,展现古典中医理论“心合小肠”通过小肠之肠道微生态对现代疾病骨质疏松症防治的影响,并探究其中机理所在,此当为传统中医学与现代医学的有效结合。

当前,随着国家对中医药事业的扶持,越来越多的学者致力于中医学的研究之中。而在中医理论中,向来倡导“不治已病治未病;不治已乱治未乱”的治未病理念,若心系疾病在发生早期时,能防微杜渐,及早的遏制其病变进程,从而防止其对肠道微生态系统的影响,则可以有效的防止诸如骨质疏松症等疾病的发生。而有关“心合小肠”理论,早在我国内经时代就被医家提出,此理论虽未道明心或者小肠与骨质疏松症之间有任何的联系,但随着现代医学的发展,肠道微生态与骨质疏松症的研究使这个历经千年的理论再次展现其科学性。此间,虽有诸多机制仍不甚明了,但笔者以为,“心合小肠”

理论却为心系疾病、肠道微生态及骨质疏松症三者之间关系的研究提供了一个有效的切入点,更为心系疾病伴生骨质疏松症以及骨质疏松症的防治提供了一个新的研究方向。

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚.骨质疏松学[M].1版.北京:科学出版社,2001:142.
- [2] Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2016, 8(6): 225-235.
- [3] Chen P, Li Z, Hu Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1):1039.
- [4] Yoshimura N, Muraki S, Nakamura K, et al. Epidemiology of the locomotive syndrome: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005-2015[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(1):1-7.
- [5] 曹盼举, 张晓刚, 王志鹏, 等. 中医古籍对骨质疏松症病因病机及治则的认识探析[J]. 中医药信息, 2018, 35(5):31-34.
- [6] 郭宗耀, 刘芸, 高玉萍, 等. “心与小肠相表里”理论的源流与发展[J]. 中医杂志, 2017, 58(2):96-99.
- [7] Ly NP, Litonjua A, Gold DR, et al. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(5):1087.
- [8] Xu J, Gordon JL. Honor the symbionts[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(18):10452-10459.
- [9] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285):59-65.
- [10] 李力, 徐慧, 马丽, 等. 浅议中医体质与肠道微生态的关系及个体化医疗[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 10:1239-1241.
- [11] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. Science, 2005, 308(5728):1635-1638.
- [12] 袁嘉丽, 李庆生. 微生态学与中医基础理论相关性探讨[J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14(3):67-68.
- [13] 董万涛, 黄凯, 宋敏, 等. 肠道微生态失衡为骨质疏松症发病的易感因素[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3):394-398.
- [14] Breban M. Gut microbiota and inflammatory Atopobium matory joint diseases[J]. Joint Bone Spine Revue Du Rhumatisme, 2016, 83(6):645-649.
- [15] Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis[J]. Clinical Immunology(Orlando, Fla), 2015, 159(2):134-142.
- [16] Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, et al. Links between the microbiome and bone[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2016, 31(9):1638-1646.
- [17] 张健, 韩金祥, 王延宙, 等. 肠道微生物与骨病的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3):388-392, 403.
- [18] Sjogren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2012(6):1357-1367.
- [19] Mutu R, Kocabagli N, Alp M, et al. The effect of dietary probiotic supplementation on tibial bone characteristics and strength in broilers[J]. Poultry Science, 2006, 85(9):1621.
- [20] 陈晨, 王邦茂, 冯淑芝, 等. 肠道菌群对骨代谢影响的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12):1640-1643.
- [21] KE Scholz-Ahrens, P Ade, B Marten, et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure[J]. J Nutr, 2007, 137(2):838-846.
- [22] 刘畅, 夏维波. 肠道微生态对骨骼的影响机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(4):386-393.
- [23] Ito M, Ohishi K, Yoshida Y, et al. Antioxidative effects of lactic acid bacteria on the colonic mucosa of iron-overloaded mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51(15):4456-4460.
- [24] 张俐. 中医骨病学[M]. 人民卫生出版社, 2017:149-150.
- [25] 曹盼举, 张晓刚, 于海洋, 等. 基于 OPG/RANK/RANKL 信号轴探讨中医“瘀证”与骨质疏松症之间的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1):114-117.
- [26] 何伟. 心肺系疾病继发骨质疏松症的病络机制及科学内涵[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9):1241-1245.
- [27] Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity[J]. Dig Dis, 2015, 33(2):155-161.
- [28] 刘言薇, 刘中勇. 基于“心与小肠相表里”理论的肠道菌群与冠心病的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11):2708-2710.
- [29] 胡海兵, 崔立, 郭靓骅, 等. 基于高通量测序技术的冠心病患者肠道菌群多样性研究[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2016, 34(2):1-11, 19.
- [30] 李小旺, 柳元化, 陆建忠, 等. 感染性心内膜炎与肠道菌群的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(5):545-548.
- [31] 吕锡斌, 何腊平, 张汝娇, 等. 双歧杆菌生理功能研究进展[J]. 食品工业科技, 2013, 34(16):353.
- [32] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Kozarov E, et al. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response[J]. Front Microbiol, 2015, 6:671.
- [33] 刘海燕, 祁艳, 谭俊, 等. 肠道益生菌对骨质疏松症影响及其机制的研究进展[J]. 工业微生物, 2018, 48(6):64-68.
- [34] 朱彤, 崔留义, 朱宁, 等. 慢性心力衰竭患者的骨密度分析[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(8):811-814.
- [35] 赵希云, 张晓刚, 宋敏, 等. OPG/RANK/RANKL 通路在骨质疏松与动脉粥样硬化相关性中的作用机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(12):1273-1278.

(收稿日期: 2019-12-26; 修回日期: 2020-03-15)