

中医经典传承创新

# 基于“内伤伏邪”理论探讨肠道菌群紊乱致糖尿病发病的机理

徐波, 黄小英, 岳仁宋<sup>▲</sup>

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

**【摘要】** 肠道菌群是近年来的研究热点, 肠道菌群紊乱致糖尿病发病已得到广泛证实。中医古籍中无“肠道菌群紊乱”相关记载, 结合肠道菌群紊乱致糖尿病的现代机制与中医理论, 笔者认为其病机可以“内伤伏邪, 变化作祟”致消渴以概之。主要表现为肠道菌群紊乱致糖尿病符合“内伤伏邪”致病之邪气内伏、正虚失守、病从内发的发病特点; 内伤伏邪“生, 伏, 传, 化”的阶段演变; 伏邪之本气不解、化气致病的病理变化特征。

**【关键词】** 内伤伏邪; 肠道菌群; 糖尿病

**【中图分类号】** R221; R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1004-0668 (2020) 04-0019-03

**【DOI 编码】** 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2020.04.019

**【引文格式】** 徐波, 黄小英, 岳仁宋. 基于“内伤伏邪”理论探讨肠道菌群紊乱致糖尿病发病的机理[J]. 成都中医药大学学报, 2020, 43 (4): 19-21, 26.

**【开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID)】**



糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 类属中医“消渴”, 对其发病机制的讨论, 从古至今从未停歇, 不少医家尝试从“内伤伏邪”致病探其病由<sup>[1]</sup>, 认为火、毒、痰、瘀等邪气内伏<sup>[2-4]</sup>, 得机体正气亏虚、固护无力之机, 从内而发为其主要病机<sup>[5]</sup>。肠道菌群是近年来的研究热点, 其中不乏从肠道菌群认识 DM 的尝试, 而随着现代测序技术的发展, 肠道菌群紊乱与 DM 发病的相关性已经得到广泛揭示与证实<sup>[6]</sup>。通过对现代研究成果的梳理, 笔者发现肠道菌群紊乱致 DM 符合中医理论之“内伤伏邪”致病之邪气内伏、正虚失守、病从内发的发病特点; 符合内伤伏邪致病“生, 伏, 传, 化”的阶段演变以及伏邪之本气不解、化气致病的病理变化特征。故本文欲从“内伤伏邪”来阐释肠道菌群影响 DM 发病的机制, 为经典理论提供现代佐证。

## 1 内伤伏邪理论溯源

伏邪在《中医大辞典》释义为“藏伏于体内而不立即发病的病邪”<sup>[7]</sup>。伏邪理论的萌芽最早可溯源到《黄帝内经》, 内经时代仅对伏邪现象做了朴素认识。《素问·阴阳应象大论》记载“冬伤于寒, 春必温病”, 《素问·金匱真言论》曰“夫

精者, 身之本也, 故藏于精者, 春不病温”, 《素问·疟论》载“得之冬中于风寒, 气藏于骨髓之中, 至春则阳气大发”<sup>[8]</sup>。类似的论述散见于内经多处, 从病因病机、邪伏部位及时间等方面, 为伏邪理论的产生奠定了基础。《伤寒论·平脉法》篇中提到“伏气之病, 以意候之, 今月之内, 欲有伏气, 假令旧有伏气, 当须脉之”<sup>[9]</sup>, 第一次提出了“伏气”来界定这种伏邪现象, 奠定了伏邪学说的理论基础。明清时期成为伏邪理论的成熟阶段, 明代吴有性《瘟疫论》记载“今邪在半表半里, 表虽有汗, 徒损真气, 邪气深伏, 何得能解, 必俟其伏邪渐退……”, 创新性地提出了“伏邪”的概念, 促进明清时期医家对伏邪理论的百家争鸣。王孟英《温热经纬》区分了新感与伏邪, 柳宝诒《温热逢源》成为一部伏气温病专著, 刘吉人《伏邪新书》载“感六淫而不即病, 过后方发者总谓之伏邪; ……遗邪内伏后又复发亦谓之伏邪”, 对伏邪的基本概念给予明确定义和分类, 其在病因学上则指出风、寒、暑、湿、燥、热皆可伏。医家们对伏邪的认识从量变发生了质变, 将中医伏邪理论发展推到高峰。后世医家通过深入探究并加以发挥, 将伏邪扩大到包括外感六淫、

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (332123); 四川省科技计划重点研发项目 (2018SZ0068)

**【第一作者】** 徐波, 男, 1994年生; 硕士研究生在读; E-mail: 838257634@qq.com

**【通信作者】** 岳仁宋, 男, 1964年生; 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师; E-mail: yuerensong163@hotmail.com

杂气、情志、饮食、劳倦在内的具有内生隐匿、趁虚致病、伏而后发特性的邪气。

如雷少逸《时病论》：“至春阳气开泄，忽因邪乘之，触动伏气乃发”，及叶子雨《伏气解》：“五脏伏热，为外邪触发者”，在致病因素上，内伤伏邪致病之邪多有“本气”<sup>[5]</sup>“化气”<sup>[10]</sup>之变化。所谓“本气”者，为最初伏留体内的邪气，因邪气轻浅、机体正气尚旺盛，故其多不能导致具体的疾病或致病不显；后因本气不解，长期伏匿伤正，正邪交争，或夹新感或因他邪，日久而成变化之势，“化气”由生。而化气之性劣，致病之力强，易灼伤血络，耗损气血，酿痰生瘀，成痈化脓，得机体正气渐弱，固护无力之机则疾病由生。而据此概括其发病特点，可为“邪气内伏，正虚失守，病从内发”。在致病阶段上，主要表现为内生之邪，久羁伏匿于体内，游走于经络肌腠，传于五脏六腑，久则耗损，伏邪得正气渐弱之机、或与新感六淫之邪相合而致疾病发生。而消渴发病前多有长期嗜肥甘、喜静少动的不良生活习惯史，或生活压力剧增、情志失调的生活经历等，致水湿、痰浊、瘀血、伏火等浊邪内生，故其伏邪内生的阶段不可忽视。邪气由生，邪力尚浅，正气未见虚弱，故邪气生而即伏匿于脏腑、经络、关节、肌腠，“生”与“伏”两者同时存在，不可截然分开。伏藏于内之邪气得正气之虚，而游移“传”变，由表入里，自上而下，传入脏腑，变“化”所生，损伤机体，消渴由生，其阶段演变可概括为“生，伏，传，化”。

## 2 菌群紊乱影响DM发生发展的现代机制

肠道菌群被誉为“独立的器官”<sup>[11]</sup>，是指肠道中以细菌为主导的微生物群，包括有益菌、有害菌、中性菌三类<sup>[12]</sup>。正常情况下，有益菌居于主导地位，可发挥其屏障功能，抵御邪气侵犯，且具营养、免疫、消化功能<sup>[13]</sup>；而饮食失宜、环境改变、宿主基因等因素都可能导致菌群失衡，致病菌趁机侵犯机体，可影响包括代谢病、心血管病、免疫疾病等多种疾病的发生和进展。研究证实，DM患者存在菌群紊乱<sup>[14-15]</sup>，表现为菌群丰度降低、多样性减少<sup>[16]</sup>，益生菌减少、条件致病菌增加<sup>[17]</sup>。陈茜等<sup>[18]</sup>通过将健康人与DM患者的菌群结构进行比较，发现DM患者菌群多样性明显降低、结构失衡，通过增加有益菌、改善肠道菌群紊乱状态可实现治疗糖尿病的作用<sup>[19-20]</sup>。现阶段被发现的肠道菌群紊乱影响DM的可能机制如下：肠道菌群比例失衡，以大肠杆菌为代表的革兰氏阴性致病菌比例增高<sup>[21]</sup>，脂多糖（内毒素）（Lipopolysaccharide, LPS）形成增多<sup>[22]</sup>，破坏肠道黏膜屏障<sup>[23]</sup>，使肠黏膜通透性增加，LPS得以由破坏的肠道屏障进入血液循环，引起肠源性内

毒素血症（Intestinal Endotoxemia, IETM），导致胰岛素抵抗（Insulin Resistance, IR），最终发生DM。

### 3 从“内伤伏邪”认识肠道菌群紊乱致糖尿病发病机理

#### 3.1 邪气内生，本气伏匿——饮食失宜、情志失调等致菌群紊乱

《素问·奇病论》载“肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴”，又《素问·痹论》云“饮食自倍，肠胃乃伤”，可见喜食肥甘、喜坐少动，可使痰、湿、热邪内生，伏匿于机体，耗损肠胃，逐渐破坏肠道菌群功能，久则趁虚致消渴。邪气内生与本气伏匿，生而即伏未形诸外。最初伏留体内的邪气，因邪气轻浅、机体正气尚旺盛，故其多不能导致具体的疾病或致病不显，后因本气不解，长期伏匿伤正，正邪交争，或夹新感或因他邪，日久而成变化之势，而共发致病。现代研究证实高脂膳食会造成大鼠肥胖，肠道菌群结构失调，使机体代谢紊乱<sup>[24]</sup>。金元时期刘完素《河间六书·三消论》提出“消渴者……此乃五志过极，皆从火化热，热盛伤阴，致令消渴”，指出消渴与情志的关系，因情志过极伤肝，肝气不舒，气郁化火，伏火伤津，阴液耗损，发为消渴。有研究发现，产前焦虑与产后抑郁时肠道中变形菌门、厚壁菌门细菌比例增加<sup>[25]</sup>，提示情志因素可以导致肠道菌群紊乱。可见饮食失宜、情志失调均可打破肠道菌群稳态，“失衡的菌群”似内伤伏邪之本气伏匿，为内伤伏邪致消渴的初始阶段。

#### 3.2 正气失守，化气由生——肠道屏障破坏，内毒素入血，产生全身慢性低度炎症

柳宝诒《温热逢源》有云“邪伏少阴，随气而动，流行于诸经……”，邪气内伏并非固定于一处，而是随气的运动运行游走于五脏六腑、经络肌腠。又有《四圣心源》载“土为四维之中气……中气衰则脾胃湿盛而不运……足阳明胃从燥金化气，湿为本气而燥为化气”。可见化气之生，当为本气不解，中气虚衰，驱邪乏力，则生化气。消渴前期，伏邪本气生，邪正相搏，久则耗损正气；加之消渴患者多素喜肥甘，损伤脾胃，固护不力，二者相合，则正气防卫失守，本气累积，随气氤氲四散，久则形成变化之势，化气由生。肠道菌群紊乱程度不断加剧，条件致病菌增多尤其是革兰氏阴性细菌比例增加，产生大量LPS，并由破坏的肠道黏膜屏障入血，导致IETM的发生，其可作用于局部组织如肝脏<sup>[26]</sup>、脂肪<sup>[27]</sup>、骨骼肌<sup>[28]</sup>等，产生大量炎症因子，诱发局部或全身组织炎症，炎症反应释放肿瘤坏死因子α（Tumor Necrosis Factor - alpha, TNF - α）和白细胞介素6（Interleukin, IL - 6）等血浆炎症因子，炎症因子

可结合巨噬细胞表面 Toll 样受体 4, 激活下游以核因子  $\kappa$ B 为主导的炎症反应通路, 极化巨噬细胞, 干扰细胞免疫, 最终可引起全身系统性慢性低度炎症 (Chronic Low - grade Systemic Inflammation, CLGSI)<sup>[23]</sup>。肠道菌群紊乱之伏邪本气氤氲, 游走广传, 破坏正气防卫功能, 内毒素入血, 致 CLGSI 之化气由生, 是 DM 发病过程中的中间环节。

### 3.3 化气作祟, 则发消渴——胰岛素抵抗, 糖尿病发生

《灵枢》载 “其中于虚邪也, 因于天时, 与其身形, 参以虚实, 大病乃成”。正虚与邪实共同作用, 是疾病发生的必须条件。又《温热逢源》载 “邪伏少阴……或乘经气之虚而发, 或挟新感之邪而发”。可见内伤伏邪致病, 不外新感外邪或正气亏虚与在内伏邪相合, 邪气得虚而发病。机体正气本已成损耗之势, 邪气长期伏匿, 则虚损更甚。变化所生之化气邪气更盛, 致病之力强, 邪实与正虚二者皆具, 疾病由生。研究证实, 肠道菌群紊乱导致的 CLGSI 所产生的炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  等可作用于胰岛素信号经典传导通路——胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶信号通路, 干扰胰岛素信号传导, 使胰岛素的外周靶组织、靶器官对胰岛素的敏感性及反应性降低, 导致 IR, 而已被证实的 DM 发病机制为胰岛  $\beta$  细胞缺陷与 IR<sup>[29]</sup>。可见 CLGSI 作用于胰岛素靶器官如脂肪、脑、肝脏、肌肉、胰腺等致 IR, 而引发 DM 的结局。其机理可概括为 CLGSI 之“化气”作祟, 是内伤伏邪致消渴的最后环节。

### 4 小结

综合全文可以看出, 肠道菌群紊乱致 DM 机理可用“内伤伏邪”理论进行阐释, 具体表现为饮食失宜、情志失调等打破肠道菌群稳态, “失衡菌群”如伏邪之“本气”, 作为始发因素, 长期隐匿蓄积, 缓慢损伤肠道黏膜屏障, 诱发 IETM, 并激活炎症反应通路, 致使伏邪转化, 产生 CLGSI 之“化气”作祟, 激活胰岛素信号传导通路, 破坏胰岛信号传导, 引起 IR, 从而诱发 DM。本文对 DM 的现代机制进行中医解读, 以求丰富和发展消渴病机, 也可以为中医经典理论提供现代佐证, 促进中西医理论的汇通。

#### 参考文献

[1] 黄亚会, 贺三美, 程倩倩, 等. 糖尿病高血糖代谢记忆的中西医认识与治疗综述 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15 (21): 154-156.  
[2] 白洁, 黄大祥, 李淑贤, 等. 从伏邪论治 2 型糖尿病前期的思路和方法 [J]. 四川中医, 2014, 32 (2): 59-60.

[3] 张凤, 冯全生, 郭尹玲, 等. 从“肾虚邪伏”认识慢性乙型肝炎 [J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39 (3): 92-94, 100.  
[4] 赵雪慧, 谢春光, 富晓旭, 等. 从伏邪理论论治糖尿病大血管病变代谢记忆 [J]. 光明中医, 2017, 32 (12): 1719-1720.  
[5] 姜宜惠. 内伤伏邪的理论研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.  
[6] PAREKH P J, NAYI V R, JOHNSON D A, et al. The role of gut microflora and the cholinergic anti-inflammatory neuroendocrine system in diabetes mellitus [J]. Frontiers in endocrinology, 2016, 7: 55.  
[7] 李经纬, 余瀛鳌, 蔡景峰, 等. 中医大辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 526.  
[8] 王冰, 林亿. 重广补注黄帝内经素问 [M]. 北京: 学苑出版社, 2004.  
[9] 张仲景. 伤寒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.  
[10] 郇鹏举. 基于古籍文献梳理中医学化气基础理论的研究——内生“五邪”理论的重构 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.  
[11] ZHANG B X, YUE R S, CHEN Y, et al. Gut microbiota, a potential new target for Chinese herbal medicines in treating diabetes mellitus [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2019, 2019: 11.  
[12] 何琳, 黄代翔. 亚健康人群肠道菌属特点研究 [J]. 中外医学研究, 2018, 16 (36): 179-180.  
[13] 崔艳, 张亚伟, 肖林, 等. 肠道有益菌及代谢产物对肠道和人体的影响 [J]. 生物产业技术, 2017 (1): 91-94.  
[14] 田慧, 杨琳, 王娜. 肠道微生态与代谢性疾病 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (19): 4841-4844.  
[15] AYDIN Ö, NIEUWDORP M, GERDES V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes [J]. Current diabetes reports, 2018, 18 (8): 55.  
[16] 曾艺鹏, 胡燕, 吴平, 等. 患 2 型糖尿病的肥胖人群肠道菌群分析 [J]. 检验医学, 2016, 31 (10): 848-853.  
[17] LAMBETH S M, CARSON T, LOWE J, et al. Composition, diversity and abundance of gut microbiome in pre-diabetes and type 2 diabetes [J]. Journal of diabetes and obesity, 2015, 2 (3): 1-7.  
[18] 陈茜, 薛勇, 宋晓峰, 等. 糖尿病及糖尿病心血管并发症患者肠道菌群的特征 [J]. 微生物学报, 2019, 59 (9): 1660-1673.  
[19] 熊红萍, 徐静, 周强, 等. 小檗碱对不同程度 2 型糖尿病患者的胃肠激素及肠道菌群的影响 [J]. 中国民间疗法, 2018, 26 (13): 99-101, 111.  
[20] 张皓, 魏敬, 倪敏, 等. 麻仁丸联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病后肠道菌群变化研究 [J]. 中国处方药, 2017, 15 (12): 91-92.

(下转第 26 页)

社, 2016: 86.

[21] 虞抟. 医学正传 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 197.

[22] 王肯堂. 诊治准绳 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

[23] 陈梦雷. 古今图书集成医部全录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.

[24] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 414.

[25] 刘涓子. 刘涓子鬼遗方 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2004: 4.

[26] 楼英. 医学纲目 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 398.

[27] 王洪绪. 外科全生集 [M]. 上海: 上海卫生出版社出版, 1956: 35.

[28] 汪机. 外科理例 [M]. 北京: 商务印书馆出版, 1959: 82.

[29] 魏之琇. 续名医类案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 800.

(收稿日期: 2018-12-17 编辑: 敖慧、杨露)

**Textual Research on Names of Pilonidal Disease in Traditional Chinese Medicine**

*Zhou Jiaojiao<sup>1</sup>, Chen Qin<sup>1</sup>, Cui Guoce<sup>2</sup>▲, Li Huashan<sup>1</sup>▲*

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053, China; 2. Southern District of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 102600, China)

**【Abstract】** In this paper, a systematic arrangement, analysis and summary was carried out by consulting major ancient medical works which had mentioned "pilonidal disease". The history of conception on "pilonidal disease" and the related names in ancient books were carefully examined to identify the synonyms and homonyms, so as to provide reference for the standardization of basic terms in traditional Chinese medicine.

**【Keywords】** Pilonidal disease; History of conception on disease; Cystic sinus of sacrococcygeal region

(上接第 21 页)

[21] HARSCH I A, KONTUREK P C. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases [J]. Medical sciences (Basel, Switzerland), 2018, 6 (2): 32.

[22] PARVIN D, BAHRAM P G, MOHAMMAD A J. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial [J]. Nutrition, 2014, 30 (4): 418-423.

[23] HE C M, DENG J, HU X, et al. Vitamin a inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins [J]. Food & function, 2019, 10 (2): 1235-1242.

[24] 潘虹, 王俏梅. 高脂膳食所致大鼠高血糖及其与肠道菌群、代谢产物的相关性实验研究 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39 (2): 280-285.

[25] 李再芳. 人类肠道菌群多样性与产前焦虑、产后抑郁的相关性研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.

[26] 苗宇船. 肠源性内毒素血症在脂肪性肝病中对胰岛素抵抗的影响 [D]. 山西: 山西医科大学, 2008.

[27] YEE HONGYUN, 杨晶晶, 万毅刚, 等. 胰岛素抵抗的分子机制及中药的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (7): 1289-1294.

[28] HE H W, LIU D W, LONG Y, et al. The pannexin-1 channel inhibitor probenecid attenuates skeletal muscle cellular energy crisis and histopathological injury in a rabbit endotoxemia model [J]. Inflammation, 2018, 41 (6): 2030-2040.

[29] SCHEITHAUER T P, DALLINGA G M, DE V W, et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance [J]. Molecular metabolism, 2016, 5 (9): 759-760.

(收稿日期: 2019-11-09 编辑: 杨露)

**Study on Pathogenesis of Diabetes Mellitus Caused by Intestinal Flora Disorder Based on Theory of Internal Injury Latent Pathogen**

*Xu bo, Huang Xiaoying, Yue Rensong▲*

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072, China)

**【Abstract】** Intestinal flora has been a hot research topic in recent years. Diabetes mellitus caused by intestinal flora disorder has been widely confirmed. There is no record of intestinal flora disorder in ancient books of traditional Chinese medicine. Combining with the modern mechanism of intestinal flora disorder and the theory of traditional Chinese medicine, the author believes the pathogenesis of "Xiaoke" can be summarized as "internal injury latent pathogen's spread and change leads to diabetes". The pathogenic characteristics of "internal injury latent pathogen" are Evil possession, positive Qi deficiency and diseases born from the inside. Internal injury latent pathogen evolved during the period of "born, hiding, spreading and transforming". The feature of pathological change is the initial Evils have not been lifted, the derived Evil causes disease.

**【Keywords】** Internal injury latent pathogen; Intestinal flora; Diabetes mellitus