

· 学术探讨 ·

从免疫性炎症疾病复发特征试论中医伏邪的生物学基础

张文娟¹ 韩 凌^{2,3} 危建安^{2,3}

摘要 伏邪在中医学理论中释义为藏伏于体内而不立即发病的病邪，是中医致病的病因之一。伏邪所致疾病具有隐伏潜伏、病程缠绵、暗耗、杂合等特点，但关于伏邪具体的生物学基础研究较少。近年来研究发现适应性免疫系统中组织定居记忆 T 细胞 (T_{RM} 细胞) 在内伤杂病，尤其是免疫性炎症疾病复发中起到了关键性作用，颇具伏邪之特点，两者在导致疾病复发的特征上也有相似性。 T_{RM} 细胞是否为伏邪的生物学基础呢？对此笔者将二者放在一起对比与分析，并结合免疫性疾病复发模型—方药的实验研究，探讨伏邪与 T_{RM} 细胞的关联性。

关键词 伏邪；免疫性炎症疾病；生物学基础；组织定居记忆性 T 细胞

Discussion on Biological Basis of Insidious Pathogen in Chinese Medicine from Recurrence Characteristics of Immune Inflammatory Disease ZHANG Wen-juan¹, HAN Ling^{2,3}, and WEI Jian-an^{2,3} 1 The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine Guangzhou (510120); 2 Molecular Biology Laboratory, The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 3 Guangdong-Hong Kong-Macao Joint Laboratory of Chinese Medicine and Immunological Diseases, The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510120)

ABSTRACT Insidious pathogen is interpreted in the theory of Chinese medicine (CM) as a pathogen that is exposed to pathogens but does not occur instantaneously, instead is hidden in the body. The terminology is one of the causes of disease in CM. The diseases caused by insidious pathogen have the characteristics of invisibility, lingering course, internal friction, heterozygous, etc. However, there are few specific biological basic researches on insidious pathogen. In recent years, studies have found that the tissue resident memory T cells (T_{RM} cells) in the adaptive immune system play a key role in internal injuries and miscellaneous diseases, especially in the recurrence of immune diseases. They have the characteristics of insidious pathogen, and both of them lead to the recurrence of the disease. There is also a high degree of similarity in the characteristics. Are T_{RM} cells the biological basis of insidious pathogen? In this regard, the authors compare and analyze these two concepts, and combine our experimental research on the previous disease model-prescription to explore the relationship between insidious pathogen and T_{RM} cells.

KEYWORDS insidious pathogen; immune inflammatory disease; biological basis; tissue-resident memory T cells

“伏邪”致病是指感而潜伏不发转化为它病，或病愈后邪气潜伏，在一定内、外诱因下再次发作。最

早用于解释伤寒、温病的发生、发展，后世医家将其定义为“感而不随即发病，而伏藏于体内的病邪”，是中医学理论病因、病机的重要组成部分，有外感与内伤伏邪之分^[1]。随着现代疾病谱的变化，当代学者发现许多慢性免疫性炎症疾病，如慢性阻塞性肺病、肾病综合征、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、类风湿关节炎等病情缠绵，迁延难愈，反复发作，具有内伤伏邪致病特点^[2,3]。但关于内伤伏邪的生物学基础研究甚少，笔者从伏邪理论发展与伏邪特征着手，试探讨免疫性炎症疾病伏邪的生物学基础。

基金项目：广东省自然科学基金面上项目 (No. 2021A1515011245)

作者单位：1. 广州中医药大学第二临床医学院 (广州 510120)；2. 广州中医药大学第二临床医学院分子生物学实验室 (广州 510120)；3. 广州中医药大学第二临床医学院粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室 (广州 510120)

通讯作者：危建安，Tel: 020-39318672, E-mail: jianan.wei@gzucm.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20211229. 258

1 伏邪理论渊源与发展

伏邪概念起源于古代医家对邪伏转化的认识,《素问·生气通天论》和《素问·阴阳应象大论》均曰:“冬伤于寒,春必病温;春伤于风,夏生飧泄;……”,此处包含外邪伏而转化的思维;《素问·本病论》“民病伏阳,而内生烦热,……,化成疫病,乃化作伏热内烦”,则是伏邪概念的雏形。《伤寒论·伤寒例》曰:“中而即病者,名曰伤寒;不即病者,寒毒藏于肌肤,至春变为温病,……发于冬时伏寒。从此‘伏寒化温’观点影响了后世医家诊疗春温之病,宋、金元时期继承和发展了前人的伏邪理论,提出寒邪潜藏是否发病与时令之气有关,可发温病、热病、暑病或湿病^[4]。到了明末及清代,医家认识到伏寒化温医理、辛温发散和扶阳方剂以及相应治则,并不能适合所有温病的诊疗。随着伏气理论不断发展,到了清代伏邪致病概念扩展到温病之外。

随着现代医学疾病谱的扩展,当代学者从病因和临床特征分析,发现不少免疫性疾病与伏邪致病有相似之处,如过敏性鼻炎由于邪气伏藏呼吸系统呈现致敏状态,具有一定的潜伏期,延迟发病,且易加重病情等特点,应用伏邪致病理论,可提供相应的防治思路和策略^[5]。

在伏邪理论源流发展中,亦有持异议者,如陈平伯不否认伏邪,但认为寒邪不能伏于身,暑湿之邪可以。蒋士英撰文邪气不能伏藏,否认伏邪概念^[6],而陈文则旗帜鲜明反对蒋士英观点,认为伏邪致病是唯物的认识,经过了不断的临床实践、提高、再实践的检验^[7]。

2 伏邪的病因病机特征

当代学者研究认为伏邪是在正气、环境等诸多因素作用下,潜伏留连于体内而不即发的病邪。伏邪概念包括下列三层含义:一是作为“伏邪温病”的简称,属于疾病名称;二是病因学概念,指藏伏于体内而不立即发病的“病邪”;三是感而不随即发病而伏藏于体内待时而发的“发病类型”,是病机学概念^[8]。

当代学者对伏邪研究主要是从病因和病机方面着手,认为伏邪具有“动态时空”“潜藏隐匿”“自我积聚”等 3 个主要特性^[4, 8]。伏邪的动态时空特性,是指随着时间的推移,随着机体内环境的变化,伏邪有可能发生改变,伏邪位置也会发生深浅的变化;“动态时空”是通过潜藏隐匿和自我积聚而表现出来的。伏邪的隐匿特性,描述了伏邪不同阶段的状态特点,伏邪长期潜伏;“自我积聚”是指伏邪随着时间的推移,伏邪的性质、强弱、潜藏部位、伏邪造成的损害

伴随正气、邪气的毒力等发生着动态变化,并“伺机”而发导致相关疾病。伏邪还具潜证导向特征,即伏邪复发的疾病呈现潜证状态的特征。

伏邪的致病特性以“隐匿”最为根本,伏而不发,待时再动,其发病的时间特点是由伏邪本身的隐匿性所决定。伏邪发病待时而发,如季节交替而发;亦可伺机而作,如待正气虚弱而发;或因饮食劳倦、七情过激、失治误治触动而发;或待邪蓄积旺盛而发;或由外邪引动内邪而发。伏邪致病其次是缠绵,迁延难愈,伺机反复发作,甚至屡发屡重。

3 免疫性炎症疾病的伏邪生物学基础

3.1 伏邪生物学基础的研究现状 无论外感导致的伏邪还是内伤伏邪,是根据其隐匿潜伏、待机而发的特点进行推理与认识;但伏邪具体是什么,是否有特定的某一组织、细胞群或分子等生物学物质基础?当代学者做了一些探讨,黄永生教授团队^[9, 10]研究发现先天伏寒组人群的补体 4 前体蛋白水平升高,血红素结合蛋白、维生素 D 下降,对证中药干预后上述指标可得到调整;“先天伏寒”证候的亚健康人群具有潜在性冠心病发病倾向、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能低下, C 反应蛋白、促肾上腺皮质激素、皮质醇水平紊乱可能为该证候的部分特征。卵巢癌患者阳虚者多见,具“先天伏寒”体质,外受淫邪化为伏毒而发病;BRCA1/2 为抑癌基因,但 BRCA1/2 存在卵巢癌易感基因型,是卵巢癌发生发展过程中占主导的遗传因素,这属于先天遗传携带的,肖乔等^[11]据此推断卵巢癌患者中, BRCA1/2 的易感基因型与先天伏寒证具有相关性,可谓先天伏寒证的生物学基础,上述研究是对先天伏邪的生物学内涵初步探讨。

3.2 免疫记忆与组织定居记忆性 T 细胞 随着现代医学发展与疫苗普及,伤寒、温病类外感疾病逐渐减少,内伤杂病尤其是反复发作的免疫性炎症疾病越来越多,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病、甲状腺炎、青少年糖尿病、原发性血小板紫癜以及许多种皮肤病,表现出伏邪致病的特点:治愈稳定后,在内外因素诱导下,原发区域首先待机而复发,而后扩散或不扩散至身体其它部位。大多数免疫性疾病复发的起始部位在原发区域,这种现象提示机体存在着一种致病性“免疫记忆”^[12, 13]。

免疫记忆指机体针对抗原产生获得性免疫的同时,大部分效应细胞发挥作用后会进入一个程序性的凋亡过程;部分免疫细胞,主要是 T-bet 低表达、BCL6 高表达的 T 细胞,在疾病原发区域分化为具有

长寿的记忆性细胞前体，并在定居组织后获得特定表型，发挥免疫记忆功能，称之为组织定居的记忆性 T 细胞 (tissue-resident memory T cells, T_{RM})，在无外在诱因、精神刺激或异常抗原的情况下， T_{RM} 细胞可“平静”存在^[14]。当再次识别某种特异抗原时，一类针对外来病原体 T_{RM} 能够迅速启动响应，发挥免疫保护作用，消灭病原体，对机体起到强有力的保护作用，称之为“保护性” T_{RM} 细胞；还有一类针对自身抗原的 T_{RM} 细胞，在多种因素协同刺激下活化，诱导产生多种与自免性疾病复发的关键细胞因子，导致自身免疫性、炎症性疾病的复发，称之为“致病性” T_{RM} 细胞^[15, 16]，本文重点关注此类 T_{RM} 细胞。由于其组织定居、不参与外周循环、无需抗原提呈细胞激活即可发生快速的免疫效应等特征， T_{RM} 细胞介导的炎症性疾病在临床上具有如病灶界限明显、持续时间长，对局部抗炎症治疗有效等特征^[17, 18]。

3.3 组织定居记忆性 T 细胞特征 T_{RM} 定居具有组织特异性和低迁移性，T 细胞受到招募后迁移到外周组织，大部分形成效应细胞完成使命后进行程序性凋亡，少部分分化为 T_{RM} ，长期存在于组织当中。不同于参与循环的中央型记忆性 T 细胞 (central memory T cell, T_{CM}) 和效应记忆性 T 细胞 (effective memory T cell, T_{EM})， T_{RM} 不表达 CCR7 和 CD62L 等归巢受体，高表达 CD69 或 CD103，以及定居组织特异性受体，例如皮肤 T_{RM} 表达皮肤淋巴细胞相关抗原 (cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA) 和 C-C 型趋化因子受体 4 (C-C motif chemokine receptor 4, CCR4)^[19]，肠道黏膜 TRM 表达整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 和 CCR9^[20]，定居在特异性组织而不参与体循环。Boyman O 等^[21] 将银屑病患者非病变部位皮肤向免疫缺陷小鼠移植，局部移植皮肤出现银屑病样皮损，且局部皮肤中含有大量人的 T 细胞，循环中则未检测到，说明了皮肤中广泛存在着这一类定居的记忆性细胞。 T_{RM} 细胞虽不会进入机体循环系统，但仍具有在局部组织移动的能力。例如表皮中 T_{RM} 细胞有着树枝一样的形态，能够不断在原发组织和周围组织之间来回移动，并且在移动过程中可以不断伸出或缩起树枝状的伪足，随着不断的运动迁移， T_{RM} 细胞在数小时内就可以覆盖更远的距离，接触更多的周围组织细胞^[14]。

T_{RM} 具长期存活能力，皮肤/黏膜组织的 T_{RM} 显著高度表达与获取代谢游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 有关的脂质转运蛋白 FABP4 和 FABP5，敲除上述两个基因，可显著影响 $CD8^+T_{RM}$ 的存活，这两

个基因表达主要受过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 调控，以 FFA 作为能量源显著增强 T_{RM} 在外周组织长期存活的能力^[22]。2001 年就有研究发现，李斯特菌或水泡性口炎病毒感染后的部分特异性 $CD8^+T$ 细胞能够迁移至并能够长期存在于肺脏、小肠固有层、肝脏等非淋巴组织中，且可以介导更加强烈的特异性抗原溶解快速遏制病原体的生长^[23]。 T_{RM} 细胞在首次发病后产生并能长期存在机体组织中，存活时间从数月至数年，有研究显示银屑病皮损区的 T_{RM} 存活可长达 6 年^[24]。

T_{RM} 细胞自我更新与增殖，受微环境中共生抗原或自身抗原适度刺激，微环境细胞因子 IL-7、IL-15 或 IL-33 等维持一定水平， T_{RM} 细胞依赖自身表面相应受体接受胞外信号，维持 T_{RM} 的自我更新和扩增。在慢性炎症或损伤时上皮细胞和成纤维细胞会增加 IL-7 或 IL-15 分泌，并经 Jak3-STAT5 调控 T_{RM} 的存活、更新与扩增。 T_{RM} 细胞存活主要依赖于 IL-7，而更新增殖主要依赖于 IL-15^[25, 26]。

3.4 伏邪与 T_{RM} 细胞特征比较 归纳目前关于 T_{RM} 细胞研究进展， T_{RM} 细胞具有：(1) 驻留组织特异性、低迁移性；(2) 在外周组织适应能力强、长期存活；(3) 能自我更新和扩增等特征，且具感而引动、待机而发的致病特点。由此产生中医学“伏邪”与组织 T_{RM} 有相通之意。将两者主要特征作比较 (图 1)，推测伺机反复发作的免疫性炎症疾病的伏邪生物学基础可能是组织 T_{RM} 。



注：≈ 表示类似于

图 1 伏邪与组织 T_{RM} 特征比较

4 探索性研究

银屑病是一种免疫介导的慢性炎症性皮肤病，可合并或诱发心血管疾病、代谢综合征或类风湿关节炎等，近年来研究显示，银屑病复发首先起于原皮损消退区 (原位复发) 占寻常型银屑病复发患者 90% 以上^[27]，因此，银屑病是免疫性炎症疾病的代表性疾病。

参考银屑病复发造模方法^[28]，笔者团队应用 5% 咪喹莫特乳膏诱导银屑病复发小鼠模型，即在首次

诱导 Balb/c 小鼠类银屑病模型期间灌胃给药凉血活血解毒透邪方药 1 周,造模结束后继续给药 1 周;间隔 30 天,再次用咪喹莫特乳膏诱导 5 天,期间第 4、6 天分别取材。结果发现:与初次诱导相比,复发模型小鼠皮肤红斑更加显著、皮肤皱褶增多,HE 染色显示表皮厚度显著大于初次诱导小鼠,且脾重增加量也高于初次诱导的增加量,以上结果表明银屑病复发模型的病程进展快、症状重。再次诱导前,与正常组小鼠相比,模型组皮肤中促进 T_{RM} 细胞分化的转录调控因子 BCL6 水平显著升高,抑制 T_{RM} 细胞分化的转录因子 TBX21 和 Prdm1 mRNA 表达水平显著降低,提示复发模型症状加重可能与 T_{RM} 形成和产生有关。

与模型组小鼠比较,给予凉血活血解毒透邪方后,皮肤红斑显著减淡;皮肤棘突显著降低、数量减少;模型组表皮增厚、角质细胞增生显著且相互结合紧密;给药组表皮厚度明显减轻,鳞屑易分离和脱落,提示表皮细胞角化不全得到改善。且凉血活血解毒透邪方能不同程度纠正 T_{RM} 细胞分化相关基因 BCL6、TBX21 和 Prdm1 mRNA 的异常表达,提示该方能够抑制小鼠皮肤内 T_{RM} 细胞分化与形成。

上述实验研究结果提示,复发模型的病程进展快、症状重,而给予凉血活血解毒透邪方能改善复发皮损症状,可能与调控 T_{RM} 细胞分化与产生有关。

5 结语与问题

现在医学关于 T_{RM} 细胞的研究成果带给了人们概念上的更新:并不是所有的免疫细胞都存在于免疫器官或循环中,还有一群细胞长期定居在皮肤、呼吸道、消化道、泌尿生殖道、肺脏、肝脏等非淋巴组织中,它们代表了获得性免疫应答的一部分。笔者将中医伏邪与“致病性” T_{RM} 细胞的特征进行比较与分析,推测后者是免疫性炎症疾病复发“伏邪”的生物学基础。因此,临床上遇到此类反复发作的免疫性疾病,可以用中医伏邪理论指导治疗,如增加辛温或辛凉类药物以助透邪,从而增强中医治疗此类疾病的效果;或者在中医药防治自免疫性疾病瘥后复发的机制研究中,以此类 T_{RM} 细胞为对象,开展中医药调控此类 T_{RM} 细胞分化、存活与代谢等,为中医药防治此类疾病复发的研究提供一种新的思路与视角。

《中医大辞典》^[29] 将伏邪定义为藏伏于体内而不立即发病的病邪。有广义和狭义之分,广义的伏邪则包括感受六淫之邪不即发之外感伏邪,以及七情所伤、饮食失宜、痰浊、瘀血、内毒等内在因素致病而伏藏之邪。外感伏邪包括现代感染性疾病,如慢性乙型肝炎、艾滋病等,这些伏邪被认为具有“火毒”或

“湿毒”性质^[30],在人体正气下降时,易反复发作迁延不愈,其生物学基础主要是感染人体的病原体, T_{RM} 细胞不能概括此类疾病复发伏邪的生物学基础。此外,内伤杂病之癥瘕类(肿瘤)复发被认为是一种“伏毒”^[31],也属于伏邪范畴,其生物学基础被认为是肿瘤干细胞或休眠肿瘤细胞,笔者探讨的 T_{RM} 细胞亦不能包含肿瘤复发伏邪的生物学基础,以上为本学术观点的局限性。

参 考 文 献

- [1] 王柳青. 古代伏邪理论的发展史研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2009.
- [2] 张惜燕. 当代中医病机创新理论研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [3] 赵进喜, 赵岩松, 贾海忠, 等. 伏邪病因, 源于医疗实际; 理论创新, 服务现代临床 [J]. 环球中医药, 2017, 10 (12): 1468-1471.
- [4] 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.
- [5] 袁卫玲, 张青青, 王敏. 伏邪辨识过敏性鼻炎滞后发病探析 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (2): 524-526.
- [6] 蒋士英. 新感与伏邪的探讨 [J]. 浙江中医学院学报, 1979, 3 (2): 1-6.
- [7] 陈文. 关于“伏邪学说”的一些看法——兼与蒋士英同志商榷 [J]. 浙江中医学院学报, 1979, 3 (5): 66-67.
- [8] 张鑫. 中医伏邪理论研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [9] 崔英子. 从“先天伏寒”论冠心病及其与神经内分泌免疫相关因子关系的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [10] 姜丽红. 基于“先天伏寒”病因所致“先天伏寒证”人的血清蛋白组学研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.
- [11] 肖乔, 沈影, 韩凤娟. 伏邪理论与 BRCA1/2 基因突变: 一个中西医结合视角下的卵巢癌发病机制探析 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38 (5): 427-429.
- [12] Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Lowes MA, et al. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes [J]. J Invest Dermatol, 2011, 131 (2): 391-400.
- [13] Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease [J]. Sci Transl Med, 2015, 7 (269): 69rv1.
- [14] Turner DL, Gordon CL, Farber DL. Tissue-resident

- T cells, in situ immunity and transplantation[J]. Immunol Rev, 2014, 258 (1): 150–166.
- [15] Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19 (8): 490–502.
- [16] Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, et al. Pathophysiology of skin resident memory T cells[J]. Front Immunol, 2021, 11: 618897.
- [17] Strobl J, Gail LM, Kleissl L, et al. Human resident memory T cells exit the skin and mediate systemic Th2-driven inflammation[J]. J Exp Med, 2021, 218 (11): e20210417.
- [18] Vu TT, Koguchi-Yoshioka H, Watanabe R. Skin-resident memory T cells: pathogenesis and implication for the treatment of psoriasis[J]. J Clin Med, 2021, 10 (17): 3822
- [19] Clark RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130 (2): 362–370.
- [20] Masopust D, Choo D, Vezys V, et al. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium [J]. J Exp Med, 2010, 207 (3): 553–564.
- [21] Boyman O, Hefli HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α [J]. J Exp Med, 2004, 199 (5): 731–736.
- [22] Pan Y, Tian T, Park CO, et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism[J]. Nature, 2017, 543 (7644): 252–256.
- [23] Hogan RJ, Usherwood EJ, Zhong W, et al. Activated antigen-specific CD8 T cells persist in the lungs following recovery from respiratory virus infections[J]. J Immunol, 2001, 166 (3): 1813–1822.
- [24] Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal th2 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis[J]. J Immunol, 2014, 192 (7): 3111–3120.
- [25] Raeber ME, Zurbuchen Y, Impellizzieri D, et al. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease[J]. Immunol Rev, 2018, 283 (1): 176–193.
- [26] Cui G, Shimba A, Ma G, et al. IL-7r-dependent phosphatidylinositol 3-kinase competes with the STAT5 signal to modulate T cell development and homeostasis[J]. J Immunol, 2020, 204 (4): 844–857.
- [27] Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14 (4): 286–292.
- [28] Ramírez-Valle F, Gray EE, Cyster JG. Inflammation induces dermal $V\gamma 4^{+} \gamma \delta T17$ memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112 (26): 8046–51.
- [29] 李经纬主编. 中医大辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 635.
- [30] 匡萃璋. 慢性肝炎辨证治疗中的伏气问题 [J]. 中国医药学报, 1996, 11 (3): 42–45.
- [31] 田建辉, 罗斌, 刘嘉湘. 肺癌“正虚伏毒”病机的生物学基础 (一) ——基于免疫紊乱之肺癌“正虚”探要 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52 (1): 1–4.
- (收稿: 2021–08–16 在线: 2022–04–06)
责任编辑: 汤 静