

况时祥从“毒”论治重症肌无力的临床经验介绍

姜 雄¹ 何前松²

(1.贵阳中医学院研究生院,贵州贵阳 550002; 2.贵阳中医学院第二附属医院,贵州贵阳 550002)

指导:况时祥

摘 要 况时祥教授从“毒”论治重症肌无力,临床经验丰富。他认为本病的发生不仅与五脏正虚有关,与毒邪内生也有密切关系,五脏正虚,邪毒内蕴,内可损伤胸腺、五脏,外可损伤肌肉腠理,从而导致本病的发生发展。因此临证治疗应在补虚益损的基础上,将解毒贯穿于治疗的始终。

关键词 重症肌无力 毒邪 扶正解毒 中医病机 中医药疗法

中图分类号 R277.761

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2016)08-0019-03

重症肌无力(MG)是一种神经—肌肉接头传递功能障碍的获得性自身免疫性疾病,临床主要表现为局部或全身骨骼肌无力和易疲劳,活动后症状加重,休息后症状减轻,属于难治性神经免疫病。本病多归属于中医学“痿病”范畴,中医学对痿病的认识历史悠久,积累了较为丰富的理论知识和治疗方法。历代医家或从脾治,或脾肾双补,或肝肾同治,均未脱离五脏正虚,但临证治疗上难以取得较为满意的疗效。

况时祥教授是贵阳中医学院第二附属医院主任医师、教授、硕士研究生导师,师承于国医大师张学文教授,致力于神经免疫病、急性脑血管病、老年性痴呆等疾病的中西医结合防治研究。尤其在诊治重症肌无力方面积累了丰富的临床经验,他认为五脏正虚是发病之根,邪毒内生是关键病理环节,采用扶正解毒之法,并取得了满意疗效。余临床随诊,颇多收益,现将况时祥教授的经验介绍如下。

1 “毒”是重症肌无力的重要病因

重症肌无力多归属于中医学“痿病”范畴,其病因病机复杂,目前认为,本病多为禀赋薄弱,遇感冒、腹泻、劳倦、饮食不节等因素引触而发病,临床病情严重顽固、缠绵难治,常迁延难愈。况老师认为,凡是长期不能痊愈或反复发作的疾病,多由于毒邪在体内郁积日久,影响经络气血功能,腐害脏腑经脉肌肉形质所致。现代医家对本病认识立论颇多,如邓铁涛提出“脾胃虚损,五脏相关”理论^[1];李庚和^[2]强调本病以脾肾虚损为主因;尚尔寿认为“诸筋罢极弛缓应责之于肝”,治疗上当重点治肝,兼调诸脏^[3];吴以岭认为,“奇阳亏虚,真元颓废”为重症肌无力发病之本^[4];张静生认为本病系因脾病及肾,

肾虚而五脏失养而成^[5]。上述诸家之说均未脱离五脏正虚范畴。在长期的临床实践中,况老师认为毒邪与重症肌无力的发病可能存在一定的内在联系,虽然脏腑亏虚是本病发病的关键,但因虚可致毒邪内生,或外邪入里可化毒,不可忽略毒邪在本病发生发展中的作用,故而提出重症肌无力应从“湿毒”论治的观点^[6],在临床上取得了较好的疗效。首先,正虚之体,或感受外邪,或劳倦,或饮食不节,或七情失调,或久居潮湿,均可导致五脏受损,津液不足,气血亏虚,肌肉筋脉失养;五脏亏虚,外邪侵袭,久留不去,则可化生毒邪,成为毒邪产生的首要原因。其次,五脏亏虚,进一步导致生理性或者病理性产物在体内郁积,日久可化湿毒、痰毒、瘀毒等,这是毒邪产生的主要原因。如脾气亏虚,运化水液功能减退,则水液代谢障碍,多余的水液停滞于局部,日久可化生痰毒或湿毒;肾主水,久病肾虚,则肾阳温化无权,水湿停聚,久聚成毒;脾气亏虚,精血化生不足,肝失充填滋养,久则肝阴虚乏,阴虚而生内热,郁热不解可化生热毒。另外,重症肌无力患者常合并有抑郁、焦虑等。抑郁伤肝,容易化火生毒;心气虚乏,无力鼓动血液在脉管内畅行,血滞而为瘀,瘀血凝滞,日久可化瘀毒,瘀毒进一步损伤心脉;正虚之体,易反复感受外邪,外邪侵袭,首先伤肺,肺脏虚损,宣发肃降失常,水津代谢失调,日久可继生痰毒、湿毒。其三,长期或大剂量服用皮质类固醇,或耗伤肝阴,阴虚生内热,热郁不解,又可化生热毒;或损伤脾肾阳气,脾肾阳虚不能温运水湿,水湿久聚,又继生痰毒或湿毒。长期或大量服用胆碱酯酶抑制剂可产生药毒,损伤脾胃,出现恶心、呕吐、

基金项目:国家自然科学基金项目(81360605)

腹泻腹痛、多汗多涎等症。综上所述,毒邪不仅有五脏亏虚所致者,还包括从外内传者以及药物所致者。毒邪致病病性顽固,深伏胶着缠绵,可内损胸腺、脏腑,外侵肌肉筋脉,导致多数重症肌无力患者经过治疗后,症状虽然暂时缓解,但毒邪潜伏,遇外感、劳累、精神情绪因素等刺激导致病情反复发作或加重;或者部分患者经治疗后已达到临床治愈,但未能彻底祛除发病的始动因素,残余毒邪深伏于体内,在诱因的作用下亦会再次复发。因此,毒邪是诸脏腑受损而继生的病理性产物,也是导致本病病情迁延不愈或复发的重要病因。

2 因毒致损是重症肌无力的病理特点

目前认为,五脏虚损是重症肌无力的发病之本。《医宗金鉴》谓:“虚者,阴阳气血营卫精神骨髓津液不足是也,损者,外而皮脉筋骨,内而肺心肝肾消损也。”况老师认为,脏器虚损固然是重症肌无力发病的重要基础,然脏器虚损实因“毒邪”的产生而产生或加重,且毒邪致病损伤广泛,内及五脏六腑、奇恒之腑,外至四肢百骸、肌肉皮毛筋脉。

首先,五脏正虚,湿邪浊毒可直接作用于肺门纵隔胸腺以及淋巴免疫组织,导致胸腺的病理损伤,毒邪搏结日久,可导致胸腺增生甚至肿瘤,正如《医宗必读·积聚》曰:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”现代研究表明,80%~90%的重症肌无力患者存在胸腺组织异常,其中65%~75%有胸腺增生,10%~15%伴有胸腺瘤^[7]。新近研究发现,MG患者的胸腺处于一种慢性炎症的病理状态,而切除胸腺可使患者症状得到缓解^[8]。以上表明,胸腺可能是诱发重症肌无力异常免疫反应的始动部位,而毒邪浸渍,致使胸腺出现慢性炎症改变,或增生,或产生肿瘤,导致胸腺微环境功能紊乱,进而引发机体异常的免疫反应,实为重症肌无力发病的重要基础。

其次,胸腺损伤后内生毒邪,进一步损伤肌肉腠理,导致其功能障碍。现代医学认为,胸腺微环境紊乱,胸腺肌样细胞中乙酰胆碱受体(nAChR)蛋白可致敏T淋巴细胞,T细胞大量分泌细胞因子如IL-2、IFN- γ 、IFN- β 、IL-4、IL-6等,进而引发机体异常免疫反应,在此基础上,B淋巴细胞被激活并大量分泌高致病性的乙酰胆碱受体抗体(nAChR-Ab)等,nAChR-Ab作用于神经肌肉接头处突触后膜的nAChR,导致其损伤并出现功能障碍,从而产生肌无力症状^[9]。近年来除AChR-Ab外,其他抗体如抗骨骼肌特异性酪氨酸激酶(MuSK)抗体、抗低密度脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4)抗体、抗乙酰胆碱酯酶(AChE)抗体以及骨骼肌相关抗体等,已在重症肌无力患者的研究中得到证实^[10]。这些引发机体异常免疫反应的细胞因子、免疫反应原及高致病性的抗体,可归属于中医学“毒邪”的范畴,是异常免疫反

应所继生的产物。它们进一步毒损诸脏,或损伤肌肉腠理(类似现代医学之神经肌肉接头结构),使其功能减退甚至丧失,从而产生肌无力症状。

其三,毒损五脏,五脏虚损。或毒邪内陷,侵淫中焦,进一步损伤脾胃,脾胃虚损,气血失于生化,肌肉腠理失养,或脾不健运,痰湿浊毒继生;或邪毒伤肾,肾气虚损,肾之精血亏乏,不能灌溉营养四肢百骸,致筋骨萎软、肌肉萎缩、身疲乏力,或肾失温化,水湿停聚,酿生痰毒湿毒;或邪毒伤肝,肝气虚损,肝血不足,肝窍、筋脉失养,而加重睑废、复视、斜视及肢体萎软等症;或毒伤心脉,心气虚损,行血无力,心血瘀阻,而出现心悸、气短、胸闷、室痛等症;毒邪犯肺,肺气虚损,胸中大气下陷,可致呼吸困难、肌无力危象等。由此可见,毒邪内聚,导致五脏虚损,是重症肌无力病情发展、加重甚至恶化的关键要素。

综上所述,“毒”是导致人体诸组织结构受损的重要因素,毒害胸腺、毒伤肌腠、毒损五脏是重症肌无力的重要病理特点;五脏亏虚,因虚生毒是重症肌无力发病的前提;毒邪浸渍、胸腺受损、异常免疫反应是重症肌无力产生的基础;毒伤肌腠,肌腠失其功用,是重症肌无力罹病的实质;毒损五脏、脏器虚损是重症肌无力发展恶化的关键。只有准确把握本病的发病实质及其病情发展演变的内在规律,才能制定正确的治疗策略,从而获得理想的临床疗效。

3 扶正解毒是重症肌无力的重要治则

重症肌无力系神经系统较为棘手的疾病,根据上述病机的认识,况老师强调在治疗中应注意以下几点:首先,五脏正虚为本病发病之本,治疗当以补虚扶正、调和脏腑机能为基础,脏腑机能旺盛则毒邪无源再生,并可阻止毒邪壅聚,正如《张氏医通》云:“善治者,当先补虚,使血气壮,积自消也”。临证常补脾益肾养肝兼调和诸脏,多以补中益气汤为基础方辨证加减^[11]。其次,针对毒邪壅聚体内,其性顽固,难以祛除,临证常配伍制附片、细辛、马钱子等药效峻猛之品,以期彻底祛除毒邪^[12];针对毒在肌腠者常配以麻黄、葛根等透表排毒,使肌腠之毒从表而解^[13]。其三,盖本病乃“因虚致毒,因毒致损,损伤最重”,针对五脏机能损伤至极,临证常配以紫河车、鹿茸、冬虫夏草等血肉有情之品。叶天士有言:“夫精血皆有形,以草木无情之物为补益,声色必不相应,桂附刚愎,气质雄烈。精血主脏,脏体属阴,刚则愈劫脂矣……且血肉有情,栽培身内之精血,但王道无近功,多用自有益”,说明相较于“无情”之草木类补益中药,血肉有情之品与有形之精血有“声色相应”之优点,且不似草木之品药效峻烈。另外,针对毒邪隐匿,不易祛除,况老师还强调在本病症状消失后,还要坚持长期治疗,以彻底祛除毒邪,以争取治愈。在具体治疗中,况老师认为“虚、毒、损”为本病发生发展中三个关键要

素,因此治疗尤须强调以扶正解毒为基本治则,临床重症肌无力一经诊断,概以扶正解毒为主治疗,针对本病的主要病理要素,直捣病邪巢穴,能起到治病求本的治疗目的。

处方用药上,况老师总结多年论治重症肌无力的经验,常常采用汤剂灵活辨证加减,同时配以固定丸剂治疗,针对病情较重或病情迁延反复者则汤剂与丸剂并举,病情轻或病情稳定后则单纯使用丸剂,使患者逐渐摆脱对西药的依赖,促使机体逐步恢复到良好的免疫稳态阶段。况老师根据多年的临床经验,筛选药物组成扶阳解毒丸(黄芪 60g、鹿茸 8g、紫河车 10g、土茯苓 30g、仙灵脾 30g、白芥子 20g、漏芦 15g)和滋肾解毒丸(生地 60g、石斛 20g、鹿茸 6g、紫河车 15g、土茯苓 30g、白芥子 20g、漏芦 15g)。前方中君用黄芪健脾益气、升阳举陷;以仙灵脾、土茯苓扶阳化湿解毒,二药一补一泄为臣药,扶正而鼓邪外出。后方君用生地滋肾养阴,辅以石斛、土茯苓滋补肝肾、化湿解毒。两方均佐以紫河车温肾养精、益气养血,鹿茸温扶肾阳、补益精血,漏芦解毒散结,白芥子化痰散结。上述诸药炼蜜为丸。同时,况老师根据患者具体情况常规配以马钱子、全蝎、蜈蚣等院内制剂,马钱子能攻毒散结,全蝎、蜈蚣具有化痰散结、解毒消癥之功效,能针对本病起到较好的治疗作用。

现代药理研究表明,黄芪能增强和调节机体免疫功能,可提高机体抗病能力,抑制 AchR-Ab 的产生,从而减少对神经肌肉接头 AchR 的破坏,又能调节细胞免疫功能,使紊乱的免疫机制恢复平衡^[14];仙灵脾对免疫系统具有双向调节作用^[15];土茯苓可显著抑制细胞免疫而不影响体液免疫,土茯苓水提取物可选择性抑制 T 细胞活性,其主要成分落新妇苷还可选择性抑制活化的 Th1 细胞而不影响 Th2 细胞^[16],所以针对本病因病机所设的“扶正解毒”治疗方法,就是针对胸腺微环境紊乱后继生之“毒”,或是恢复细胞免疫或体液免疫的调节机制,或增强清除毒邪的能力,恢复机体排毒系统的功能状态,从而调节免疫功能,恢复自身免疫耐受或抑制亢进的体液免疫功能。研究还认为,制马钱子水煎液以及马钱子碱皆有明显抑制肿瘤生长的作用,马钱子总生物碱对炎症具有明显的抑制作用,可明显抑制大鼠肉芽组织增生^[17];白芥子挥发油能够抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长^[18],治疗胸腺病理异常,从而起到治“毒”求本的作用。综上所述,扶正解毒可能是提高本病临床治疗效果的关键。

4 结语

重症肌无力患者临床症候错综复杂,病情迁延、反复发作、缠绵难愈,目前已成为神经免疫性疾病世界性的难题。况老师潜心研究本病 10 多年,数易其方,确立了较为规范化的治疗方案,在临床上

取得了比较满意的疗效。纵观本病,虽然病因病机复杂,况老师抓住五脏虚损、毒邪内生这一病因病机关键,以扶正解毒为基本治则进行辨证施治,传承创新,取得了较好的疗效,希冀有益于同道。然临床应注意,对于本病之毒,切不可用过发汗、涌吐、攻下等戕伐正气之品,扶正与解毒配合得当,对于临床疗效的提高具有较大意义。

参考文献

- [1] 刘小斌,刘友章.邓铁涛教授五脏相关学说略介[J].上海中医药杂志,2002(7):36.
- [2] 李庚和.脾肾学说对重症肌无力症的探讨[J].新中医,1982,11(4):8.
- [3] 刘少云.尚尔寿教授诊治重症肌无力经验撷拾[J].中医药学刊,2001,19(4):306.
- [4] 许风全.吴以岭教授从奇经和络脉论治重症肌无力经验撷萃[J].四川中医,2003,24(2):4.
- [5] 刘会武,伊桐凝,张静生.张静生治疗重症肌无力经验介绍[J].中国中医药信息杂志,2006,13(10):85.
- [6] 况时祥,况耀堃.重症肌无力从湿毒论治探讨[J].湖南中医杂志,2013,29(12):5.
- [7] SHELLY S, AGMON-LEVIN N, AITMAN A, et al. Thymoma and autoimmunity[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(3):199.
- [8] CAVALCANTE P, LE PANSE R, BERRIH-AKNIN S, et al. The thymus in myasthenia gravis: Site of “innate autoimmunity”[J]. Muscle & Nerve, 2011, 44(4):467.
- [9] 涂来慧.重症肌无力[M].上海:第二军医大学出版社,2010:13.
- [10] 井峰,黄旭升.重症肌无力相关抗体的研究进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2014,21(2):126.
- [11] 况时祥.补脾益肾扶阳为主治疗重症肌无力临床体会[J].山东中医杂志,2008,8(27):526.
- [12] 况时祥.运用麻黄附子细辛汤治疗重症肌无力之探讨[J].上海中医药杂志,2008,42(1):37.
- [13] 张献文,况时祥,李王杏安.况时祥教授诊疗重症肌无力经验辑要[J].中国临床研究,2013,5(6):10.
- [14] 徐冬波,蒋方建,李庚和,等.强力方和黄芪治疗实验性自身免疫性重症肌无力的机理[J].中医药研究,2000,16(2):41.
- [15] 马子密,傅延龄.历代本草药性会解[M].北京:中国医药科技出版社,2002:811.
- [16] 徐强,孙洋.源于中药选择性效应的新型免疫抑制疗法[J].化学进展,2009,21(1):55.
- [17] 解宝仙,唐文照,王晓静.马钱子的化学成分和药理作用研究进展[J].药学研究,2014,33(10):603.
- [18] 吴圣曦,吴国欣,何珊,等.白芥子挥发油对小鼠肝癌 H₂₂ 移植性肿瘤的抑制作用及其机制研究[J].中草药,2013,44(21):3024.

第一作者:姜雄(1991—),男,硕士研究生,主要从事神经系统疾病的中西医结合防治与研究。
245579664@qq.com

收稿日期:2016-03-20

编辑:吕慰秋