

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.11.009

思路与方法

以周仲瑛“伏毒”学说论治视神经脊髓炎谱系病

陆韵薇, 于顾然*

南京中医药大学附属江苏省中医院, 江苏省南京市秦淮区汉中路 155 号, 210029

[摘要] 周仲瑛教授在辨治急难病症时提出了“伏毒”学说, 认为“伏毒”是指内外多种致病邪毒潜藏人体某个部位, 具有伏而不觉、发时始显的病理特征。而视神经脊髓炎谱系病是一种自身免疫性急难重症, 反复发作, 迁延难治。本病精亏为本, 邪伏体内, 外因引动伏邪, 引起发作, 符合“伏毒”的发病机制, 其毒具有特异性。根据“伏毒”理论对视神经脊髓炎谱系病的发病机制、临床特点及治疗方案进行探讨。

[关键词] 视神经脊髓炎; 视神经脊髓炎谱系病; 伏毒

视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 亦称 Devic's 病, 是中枢神经系统的自身免疫性炎症脱髓鞘疾病, 主要累及视神经和脊髓, 其临床特征为视神经与脊髓同时或相继受累, 常与免疫性疾病并见。NMO 曾被认为是多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 的一种亚型, 随着研究的深入, 在 NMO 患者血清中发现了 NMO 特异性抗体^[1], 即水通道蛋白 4 (AQP4) 抗体^[2], 使其成为独立于 MS 的疾病。2010 年欧洲神经病学联盟将临床受累局限, 不完全符合 NMO 诊断, 但潜在发病机制与 NMO 相近的相关疾病定义为视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)^[3]。西方人以 MS 为主^[4-5], 而东方人则以 NMOSD 为主, 其复发率和致残率均高, 并常导致失明与四肢瘫痪, 是青壮年致残的重要原因之一^[6]。西医常规治疗并不能防止该病复发或延缓疾病进程, 而经过长期临床实践, NMOSD 近年来已成为中医优势病种之一, 中医药可以改善 NMOSD 患者症状、调节免疫功能、减少发作及修复神经功能, 弥补了现代医学在治疗方面的不足。

周仲瑛教授在对急难病症的辨治时提出了“伏毒”学说^[7], 为临床相关疾病的辨证论治提供了诊疗方向。“伏毒”是指内外多种致病的邪毒潜藏人体某个部位, 具有伏而不觉, 发时始显的病理

特征, 其致病范围广泛, 包括了外感及内伤, 多属急难病症。NMOSD 是一种急难重症, 呈反复发作, 本病精亏为本, 邪伏体内, 外因引动伏邪, 产生虚实之变, 引起发作, 其发病具有“伏而不觉, 发时始显”的特点, 可用“伏毒”来阐述其中医病机。本文就周仲瑛教授的“伏毒”学说对 NMOSD 的临证治疗思路进行探讨。

1 何谓“伏毒”

“伏毒”理论是以“伏邪”及“苛毒”学说为依据而提出的。

伏邪是指藏伏于体内而不立即发病的病邪, “伏邪”理论是清代以前医家意会但未经归纳的理论。《五十二病方》所载“产时居湿地久”致“婴儿索痉”, 最早描述了伏邪引发的临床症状。“伏邪”思想最早见于《黄帝内经》, 如《素问·生气通天论篇》曰“是以春伤于风, 邪气留连, 乃为洞泄, ……冬伤于寒, 春必病温”, 认为当季感外邪, 邪伏体内, 后而发病。《灵枢·贼风》曰: “有故邪留而未发”, 认为“伏邪”是人体感受邪气伏于血脉、分肉中, 处于未发之态。“伏邪”在古代文献中多以伏气、伏火、伏热、伏寒、伏温、伏痰、伏阴、伏阳等字样出现, 直到明末吴又可《温疫论》中首次提出了“邪伏膜原”之说, 并形成了针对“伏邪”的诊疗方案。清代“伏邪”研究逐渐深入和趋向成熟, 如刘吉人《伏邪新书》中提出了“伏邪”治法, 兼顾扶正祛邪, 并将

基金项目: 国家自然科学基金 (81573771); 江苏省自然科学基金 (BK20191506)

* 通讯作者: dr. ygrdf@163.com

“伏邪”的概念扩大到六淫伏邪。王燕昌《王氏医存》曰“伏匿诸病，六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之”，指出了“伏邪”的致病因素。伏邪理论作为病因学的重要内容，广泛用于解释多种疾病的病机，对这些疾病的中医诊疗发展有重大的意义^[8-9]。

苛毒指急重的毒邪，出自《素问·生气通天论篇》，曰“清净则肉腠闭拒，虽有大风苛毒，弗之能害”。《金匱要略心典》曰“毒者，邪气蕴蓄不解之谓。”王永炎院士认为，“毒”是脏腑功能异常、气血运行失调导致体内的生理、病理产物不能及时排出，蕴积体内过多而生成^[10]，所以说，毒邪具有急重、蕴积的特点。

“伏毒”理论便是“伏邪”与“苛毒”两个理论结合衍变而来，“伏毒”是指内外多种致病的邪毒藏伏于人体某个部位，邪毒遇感诱发而导致发病，诱因可有外感、饮食、情志、胎产等，其表现毒性猛烈，病情急重，或迁延反复难愈，是由里外发，具有伏而不觉、发时始显的特点。其病性既有隐伏、缠绵、暗耗属阴的一面，又有暴戾、杂合、多变属阳的一面，且所谓“邪之所凑，其气必虚”，“伏毒”为病总以人体正气不足，脏腑气血亏损为前提，正虚则是“伏毒”的基础，虚实错杂、阴阳交错，从而导致“伏毒”致病复杂而难治^[4]。

2 “伏毒”理论与 NMOSD

2.1 从“伏毒”理论看 NMOSD 的发病机制

近年来 NMOSD 患者血清中发现了 AQP4 抗体^[2]，使其作为一种与 MS 相区分的自身免疫性疾病。AQP4 是中枢神经系统主要的水通道，对中枢神经系统液体稳态发挥重要作用，这种双向通道在星状细胞足高度表达。AQP4 抗体与星形胶质细胞突触表面 AQP4 相结合，结合体激活补体系统，使血脑屏障破坏，星形胶质细胞受损，继发脱髓鞘病变，B 细胞亚群、T 细胞亚群、补体以及各类细胞因子等在此致病过程中发挥着重要作用。AQP4 抗体主要诱导星形胶质细胞损伤，同时，AQP4-IgG 与星形胶质细胞 AQP4 结合后激活的可溶性补体蛋白导致补体膜攻击复合物（MAC）沉积在邻近的少突胶质细胞及神经元细胞上，造成疾病早期的少突胶质细胞损伤及神经元损伤，引起脱髓鞘及神经功能损害^[11-12]。

临床上有许多 AQP4-IgG 阴性的病例，这些患

者大多表现为髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（MOG）抗体阳性，而血清抗 MOG 阳性患者脑脊液髓鞘碱性蛋白水平显着升高，未能检测出胶质纤维酸性蛋白，故推测此类患者有严重的脱髓鞘但没有明显星形胶质细胞损伤^[13]。但有研究表明，MOG-IgG 主要作用于少突胶质细胞，但在补体存在的情况下，MOG-IgG 也能诱导星形细胞损伤^[14]。

樊永平^[15]认为，NMOSD 的中医病机可归纳为先天肾精亏虚，后天脾胃失养，肝阴亏损，加之血瘀、痰湿、热蕴而成，病位在脑与脊髓，涉及脏腑为肝、脾、肾，属本虚标实。从“伏毒”理论来看，AQP-4 抗体及 MOG 抗体即为“毒”，引起血瘀、痰湿、热蕴等标实证，而体内固有免疫细胞、淋巴细胞、补体及各类细胞因子共同参与了其过程，本质是人体免疫功能的紊乱即人体正气亏损，肝、脾、肾之不足，为本虚证。所谓“正气存内，邪不可干”“邪之所凑，其气必虚”，阴阳二气偏虚则受于毒，正气的亏损即人体免疫系统的紊乱是本病的发病基础，毒邪趁机伏于人体，伺机为病。所以说，因人体脏腑亏虚、精气不足，“伏毒”便得以潜伏于人体之中，蕴蓄不解，每受诱因而触发，引起 NMOSD 发作，损耗气血津液，戕害脏腑功能。

2.2 从“伏毒”学说看 NMOSD 的临床特点

NMOSD 的中医病名主要以其临床症状命名。以视力下降、视野缺损、视物变色为主要症状，称之为“暴盲”“青盲”“视瞻昏渺”；以运动障碍、无力、肌肉萎缩为主症，称为“痿证”；以肌肉关节疼痛为主，称为“痹证”等。虽然本病首发时运动障碍、视力下降、感觉异常多见，但复发则以肢体无力最为普遍，故以“痿证”作为其中医病名较为恰当^[15]。

NMOSD 中，“伏毒”潜伏日久，因毒盛正虚，病势凶猛，病情无常，且病理传变没有特定规律，往往虚实夹杂，阴阳交错，且证候表现多样。NMOSD 发作期多病情较重，最具特征性的是视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征及其他类型的脑病，且临床表现多种多样。在确诊后的 5 年内，超过半数的 NMOSD 患者单眼或双眼失明，或需要移动辅助，约 1/3 的患者死亡^[16]。其治疗困难，病情急重，症情复杂，这正反映了“伏毒”暴戾与杂合的特点。

NMOSD 患者有复发-缓解性病程，第一次和第二次发病之间的平均时间多小于 1 年^[17]。在缓解

期“伏毒”隐藏于人体中，逐渐壮大，损伤脏腑精气，暗耗气血津液，每受诱因而触发，使疾病进入急性发作期，造成脏腑功能的巨大损伤，病情发作与潜隐交替，邪正消长多变，这体现了“伏毒”暗耗及多变的特点。

总的来说，NMOSD 患者精亏为本，毒伏体内，外因引动伏毒，造成阴阳虚实之变，引起发作，其发病“伏而不觉，发时始显”，治疗困难，屡治屡发，正虚毒恋，且发病暴戾、症情多样，往往造成严重的神经功能障碍，甚至危及患者生命。

3 “伏毒”理论指导下 NMOSD 的中医诊疗思路

NMOSD 引发的功能性障碍严重程度与每次复发有关，所以避免延长缓解期、减少复发、提高生活质量是治疗目的。目前对于 NMOSD 的西医治疗主要以糖皮质激素、非特异性免疫抑制剂、血浆置换为主，目前也有单克隆抗体药物如那他珠单抗、利妥昔单抗等，但还没有广泛用于临床^[18]。目前对于 NMOSD 西医治疗仅能改善发作时症状，治疗效果欠佳，并不能防止复发、延缓进展，且副作用多，经济负担重。下面将根据“伏毒”学说探讨 NMOSD 的中医诊疗思路。

“伏毒”深伏隐匿，随气血走窜，因而缠绵难治。根据“伏毒”理论，NMOSD 中的“毒”属内生之毒，其毒具有特异性，其病位在于脊髓与脑，涉及肝、脾、肾三脏，所以对于 NMOSD 的诊治，应首辨毒的病理性质，再辨邪正之缓急及其动态变化，其治疗原则为祛毒护正、化解透托。

NMOSD 的毒属阴毒，尤怡《金匱要略心典》曰：“阳毒非必极热，阴毒非必极寒。邪在阳者为阳毒，在阴者为阴毒”。阴指的是病位深入在里，并不是指其寒热，阴毒的病理性质可为寒证、热证及寒热错杂证。症状伴有面红发热、皮肤枯燥、心烦口渴、咽干、小便短少色黄、大便秘结、舌红苔黄、脉细数，为毒属热者，主要治以清热解毒、润养经脉，方可选用清燥救肺汤，热毒较重者可加用黄连、栀子、大青叶、鬼箭羽、漏芦、鬼针草、青黛等；热毒病久出现眩晕、耳鸣、五心烦热、腰膝酸软、遗精早泄、月经不调、腿胫肌肉渐脱、舌红少苔、脉沉细数，说明毒伤及肝肾之阴，治以补益肝肾、滋阴清热，方选虎潜丸加减。对于毒属寒者，多为久病损阳而致阴阳两亏，出现怕冷、乏力、小便清长、舌淡、脉沉细无力，治以温补脾肾、散寒解毒，可选用补骨脂、吴茱萸、干姜、附

子、细辛等。寒热错杂需辨其寒热关系再选方用药。阴毒多成瘀入络，本病存在肝、脾、肾的亏损，且病程较长，久病多痰瘀，其毒多夹杂血瘀与痰湿。临床若患者出现肢体麻木、舌质紫暗有瘀点，说明血瘀较重，兼以补气活血，可加用补阳还五汤；若患者胸痞呕恶，身体重浊，说明内有痰湿，可治以化痰祛湿，加用苍术、黄柏、竹茹、石菖蒲等。

作为复发-缓解性疾病，辨邪正缓急及其动态变化在 NMOSD 的治疗中尤为重要。急性期体内“伏毒”鸱张亢及，正不能制邪，而致发病，根据急治其标的原则，此期的首要任务是祛毒清邪为主，辅以扶正，根据毒邪不同的病理性质及兼证选方用药，主要治以祛毒通络、散瘀化湿，兼以补益肝肾。若此期患者毒邪亢盛，正气大败，阴阳暴脱，应首先顾护正气，大补阴阳，待正气恢复方可攻毒。配合激素冲击治疗时，可配伍玄参、麦冬等滋阴降火的中药以缓解激素造成的阴虚阳亢。缓解期毒伏藏于脏腑经络中，蛰伏氤氲，静待肆虐，此期根据“缓则治本”的原则，以顾护正气为主，同时需散毒搜络。要注意此期虽要注重治其本虚，但体内毒邪内伏，同样要注重搜毒，趁其蛰伏“击其惰归”，谨防补而留邪，且毒隐藏较深，一般需配伍搜刮经络的虫类药，如全蝎、蜈蚣等。对于 NMOSD 缓解期的治疗尤为重要，一方面补益本虚，提高机体御邪能力，另一方面搜络攻毒，趁其蛰伏修养之际加以打击，可以延缓正渐虚毒渐亢的动态变化过程，减少疾病的复发，延缓疾病进展，从而保护神经脏腑功能。

4 小结

“伏毒”理论可广泛用于多种疑难急重症，并指导其临床治疗。NMOSD 发病符合“伏毒”致病的特点，且其“毒”具有特定性，屡治屡发。应用“伏毒”学说指导 NMOSD 的中医治疗，首需辨毒的病理性质，再辨邪正缓急及其动态变化，而把握正与邪的动态变化并施以合适的治法是中医治疗 NMOSD 的要点，其中对其缓解期即毒伏之时的有效辨治是延缓疾病发展的关键。

参考文献

- [1] WINGERCHUK DM, LENNON VA, LUCCHINETTI CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9): 805-815.
- [2] PAPADOPOULOS MC, VERKMAN AS. Aquaporin 4 and

- neuromyelitis optica [J]. Lancet Neurol, 2012, 11 (6) : 535-544.
- [3] SELLNER J, BOGGILD M, CLANET M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica [J]. Eur J Neurol, 2010, 17 (8) : 1019-1032.
- [4] 王春琛, 陈志刚, 王洪, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2018, 15 (32) : 32-37, 49.
- [5] 吴卫平. 视神经脊髓炎与多发性硬化的早期鉴别 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18 (4) : 232-235.
- [6] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23 (3) : 155-166.
- [7] 周仲瑛. “伏毒”新识 [J]. 世界中医药, 2007, 3 (2) : 73-75.
- [8] 魏晓光, 吴兴全, 王健. 历代医家伏邪观 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35 (1) : 175-178.
- [9] 程婷, 杨文明. 伏邪学说理论探析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19 (12) : 86-89.
- [10] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17 (4) : 195-196.
- [11] TRADTRANTIP L, YAO X, SU T, et al. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica [J]. Acta Neuropathol, 2017, 134 (1) : 35-44.
- [12] DUAN T, SMITH AJ, VERKMAN AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15 (1) : 294.
- [13] IKEDA K, KIYOTA N, KURODA H, et al. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody [J]. Mult Scler, 2015, 21 (5) : 656-659.
- [14] FANG L, KANG X, WANG Z, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG contributes to oligodendrocytopathy in the presence of complement, distinct from astrocytopathy induced by AQP4-IgG [J]. Neurosci Bull, 2019, 35 (5) : 853-866.
- [15] 樊永平. 视神经脊髓炎谱系病的中医辨识 [J]. 环球中医药, 2018, 11 (4) : 571-573.
- [16] BIZZOCO E, LOLLI F, REPICE AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution [J]. J Neurol, 2009, 256 (11) : 1891-1898.
- [17] JARIUS S, RUPRECHT K, WILDEMAN B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.
- [18] 王荣镇, 李壮林. 视神经脊髓炎的治疗研究进展 [J]. 中外医学研究, 2019, 17 (8) : 186-188.

Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Based on “*Fu Du*” (Hidden Toxin, 伏毒) Theory by ZHOU Zhongying

LU Yunwei, YU Guran

Jiangsu Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210029

ABSTRACT Professor ZHOU Zhongying put forward *Fu Du* (hidden toxin, 伏毒) theory in the syndrome differentiation of diagnosis and treatment of acute and severe diseases. *Fu Du* is believed to be endogenous or exogenous pathogenic factors concealing in a certain part of the body, which has the pathogenic characteristic of “hiding in human body not being detected until being exposed by the occurrence of disease”. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a kind of acute and severe autoimmune disease. It often attacks repeatedly and is difficult to be cured. Patients with NMOSD have the deficiency of essence and pathogenic factors hiding in the body. When something external cause actuates the hidden pathogenic factors, the disease will attack, which is in accordance with pathogenesis of *Fu du*, and the toxin of NMOSD is specific. Therefore, the pathogenesis, clinical characteristics and treatment scheme of NMOSD is discussed according to “*Fu Du*” theory.

Keywords neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorder; hidden toxin

(收稿日期: 2019 - 11 - 28; 修回日期: 2020 - 01 - 10)

[编辑: 黄 健]