

• 当代名医 •

庄曾渊治疗白塞病眼病经验

杨永升 指导:庄曾渊*

(中国中医科学院眼科医院,北京市石景山区鲁谷路 33 号,100040)

通讯方式:bjzhuangxy@sina.com

〔摘要〕 白塞病是一种难治性自身免疫性疾病,采用中西医优势互补、病证结合的治疗思路,既能通过西药迅速控制炎症,又能配合中医调理全身免疫功能及减轻西药毒副作用,减轻眼部损害程度,减少复发,最终达到改善视力的目的。从西医、中医以及中西医结合切入点及典型病例等方面详细阐述白塞病眼病的治疗特点,旨在为临床医师提供思路。

〔关键词〕 白塞病;葡萄膜炎;名医经验;庄曾渊

庄曾渊(1939—),男,研究员,主任医师,博士研究生导师,第四、五批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师。曾任中国中西医结合学会眼科专业委员会主任委员,北京市中西医结合学会眼科专业委员会主任委员。主要从事中医治疗眼科疾病的临床和科研工作,擅长用中医、中西医结合方法治疗视网膜色素变性、老年黄斑变性、高度近视黄斑病变和春季结膜炎、葡萄膜炎等眼免疫性疾病。主持国家级课题 3 项,主编《今日中医眼科》,参加编写了《中医各科病症诊断疗效标准》和《中医临床诊疗术语》等专业书籍,获省部级等成果 3 项。

白塞病 Behcet diseases, BD) 是以口腔溃疡、眼部葡萄膜炎、皮肤损害和生殖器溃疡为主症的全身性疾病,可累及皮肤黏膜、眼、胃肠、关节、心血管、泌尿、神经等多系统。现代医学主要应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,对一些患者有较好疗效,但是长期应用糖皮质激素会导致满月脸、高血压病、胃溃疡、骨质疏松、糖尿病等多种不良反应,而停药后易出现反跳现象,炎症复发,易引起视网膜血管炎症,影响视力预后^[1]。长期应用免疫抑制剂同样也会引起毒副作用,如骨髓抑制、肝肾功能受损、生殖功能损伤,甚至继发肿瘤等。根据发病部位,中医认为本病与《金匱要略》所述狐惑病相关,即所谓“狐惑之为病,状如伤寒,默默欲眠,目不得闭,卧起不安。蚀于喉为惑,蚀于阴为狐,……甘草泻心汤主之”。但甘草泻心汤治中焦不运,湿热阻滞症见心下痞硬,干呕心烦,腹中雷鸣、腹痛下利者,以上诸症以消化道损害为主,所以狐惑病虽有喉部、阴部病变,但是和肠型 BD 更相近。到眼科就诊的 BD 眼病患者,突出地表现为反复发作的前房积脓型葡萄膜炎、视网膜

血管炎、视网膜脉络膜炎及全葡萄膜炎^[2]。庄曾渊老师在长期的临床工作中探讨病证结合、中西医优势互补治疗 BD,通过西医迅速控制炎症,又能配合中医调理全身免疫及减轻西药毒副作用,减轻眼部损害程度,减少复发,达到改善视力预后的目的。现介绍如下。

1 中医辨证治疗

1.1 急性发作期—肝经湿热

症见视力骤降、口舌生疮、皮肤疮疡、大便秘结。眼部检查表现为急性渗出性虹膜睫状体炎,有较多细小角膜后沉着物(KP),较多炎性细胞,甚至前房积脓,虹膜可有后粘连;眼底表现为视网膜血管炎,可有出血、视盘水肿及后极部视网膜弥漫性水肿。中医主要用清热利湿法治疗。常用方剂为龙胆泻肝汤。伴有明显抱轮红赤,眼痛、畏光羞明等症状者,可加祛风散邪药物如羌活、藁本、白芷、细辛等药物。若黄膜上冲(前房积脓),口腔溃疡者,合清胃散加减,清泻脾胃热毒,兼顾凉血滋阴^[3]。

1.2 慢性期—阴虚血热/湿热

患者急性症状有所缓解,如抱轮红赤、眼痛及畏光不适等症状已明显减轻,视力逐渐改善,或既往病情稳定处于用糖皮质激素和免疫抑制剂逐渐减量过程。眼部检查可见炎症逐渐减轻,前房炎性细胞明显减少,视盘或黄斑水肿逐渐减轻,中医治疗宜采用清肝凉血治疗为主。常用方剂:四妙勇安汤、解毒活血汤、甘露饮,以清热解毒兼活血利湿。

1.3 缓解期—血瘀络热

患者病情趋于稳定,前节无活动性炎症,眼底检查多有小动脉闭塞性视网膜炎引起的缺血性改变及

视神经萎缩。中医治疗宜通络活血清热、扶正祛邪,防止余邪复发。针对血管闭塞性视网膜炎,加用活血通络药物,以改善视网膜血液循环,提高视功能。常用方剂:温清饮、升降散,加活血通络之当归、红花、生地黄、川芎等。

此外,在辨证应用上方药的同时,还可以选用中药制剂。①雷公藤多苷片:对口腔溃疡、皮下结节、关节病、葡萄膜炎有肯定疗效。主要不良反应为胃肠反应,一般可耐受,偶可见血小板减少,停药后可恢复。可致月经紊乱及精子活力降低,生育期患者需特别注意。②白芍总苷胶囊:具有明显的抗炎和免疫调节作用。对内因性葡萄膜炎患者的免疫功能有双向免疫调节作用,可使降低或升高的外周血T细胞亚群、低下的细胞免疫功能和紊乱的体液免疫功能基本恢复正常。③清开灵口服液:主要有清热解毒、化痰通络、醒神开窍作用。白塞病炎症期使用,可以减轻炎症反应及免疫反应、血管炎反应,促进炎症性代谢产物的排除。不良反应以各种类型过敏反应为主。④昆明山海棠片:有祛风除湿、舒筋活络、清热解毒等功效,具有明显抑制病理性免疫反应和抗炎镇痛作用。可用于白塞病葡萄膜炎炎症期。

2 西医治疗

急性活动期应卧床休息。发作间歇期应注意预防复发。如避免过劳、熬夜,生活起居注意规律;预防感冒、腹泻、口腔炎症;保持情绪稳定;禁忌烟酒过度,不宜过食辛辣刺激等食物;注意环境气候变化,随之调整自身的生活。伴感染者可行相应的治疗。加强医患交流,以便适时地调整治疗方案,尤其一直服用糖皮质激素及免疫抑制剂的患者,递减激素或免疫抑制剂一定要在医生指导下进行,若递减过程中出现反弹,需及时反馈医生。

2.1 眼局部治疗

葡萄膜炎可应用糖皮质激素眼膏或滴眼液(地塞米松、泼尼松龙、氯替泼诺、氟米龙)或非甾体抗炎药(双氯芬酸钠、普拉洛芬),根据炎症情况应用散瞳剂以防止炎症后粘连,重症者可在眼局部(球周或球后)注射糖皮质激素。若出现继发性青光眼,可增加降眼压眼药治疗,如卡替洛尔、布林佐胺以及溴莫尼定等。

2.2 全身治疗

①糖皮质激素:短期大剂量口服对控制急性严重视网膜炎或视网膜血管炎有效,常用量为泼尼松1 mg/(kg·d),随病情好转逐渐减量。小剂量维持

一般在15~20 mg/d,主要用于慢性迁延性后葡萄膜炎或前葡萄膜炎,使用时间和减量方法依病情变化及全身毒副作用等具体情况而定。一般需与免疫抑制剂联合使用,可以提高疗效,减少复发次数。②免疫抑制剂:重要脏器损害或单纯糖皮质激素效果不良时应选用此类药。常与糖肾上腺皮质激素联用。此类药物副作用较大,起效较激素慢,用药时应注意适应症选择以及患者全身情况,治疗过程中应定期监测血常规、尿常规、肝肾功能等指标。临床上常用于BD的免疫抑制剂有:A)环磷酰胺:在急性中枢神经系统损害或肺血管炎、难治性葡萄膜炎时,与泼尼松联合使用,使用时嘱患者大量饮水,以避免出血性膀胱炎的发生,此外可有消化道反应及白细胞减少等副作用。B)环孢菌素A:对激素或其他免疫抑制剂疗效不佳的BD眼病效果较好,应用时注意监测血压和肝肾功能。C)硫唑嘌呤:可抑制口腔、难治性葡萄膜炎和关节炎,应用期间应定期复查血常规和肝功能等。D)苯丁酸氮芥:用于治疗视网膜、中枢神经系统及血管病变,长期应用有可能停经或精子减少、无精等。其他还有秋水仙碱、沙利度胺、柳氮磺胺吡啶、甲氨喋呤等。③生物制剂:主要用于难治性葡萄膜炎、视网膜血管炎和黄斑水肿,对其他药物不敏感者治疗。目前用于临床的主要有:肿瘤坏死因子 α 抑制剂(英夫利昔单抗、依那昔普、阿达木单抗):最严重的不良反应为重度感染、神经功能影响以及淋巴系统的某些恶性肿瘤。 α 干扰素(IFN- α):副作用有流感样症状、中枢神经系统症状、抑制骨髓造血系统以及消化道不良反应等。

3 中西医优势互补的切入点

3.1 协同作用

急性发作期,应用糖皮质激素和/或免疫抑制剂快速控制炎症,减少炎症损伤,保护重要器官和组织,但是用量过大、时间过长极易引起全身毒副作用,因此,在使用这些西药的同时,根据患者证候表现,采用中医辨证论治治疗,有助于减轻症状(包括疾病本身和药物毒副作用),控制炎症,逐渐减少西药用量到停用。慢性期,在撤减糖皮质激素和/或免疫抑制剂过程中,配合中医治疗,有助于稳定病情,维持免疫状态稳定,较少复发^[4]。

3.2 减轻糖皮质激素的副作用和协助安全撤减糖皮质激素

糖皮质激素引起的不良反应的中心环节是外源性激素引起血中皮质醇水平过高和撤减后的相对不

足。大量全身应用激素后血中皮质醇浓度升高,一方面引起心烦失眠,潮热面赤,眼干涩,脉数,舌红苔薄等症状,另一方面又对垂体—肾上腺皮质产生反馈抑制作用,使内源性激素分泌减少形成对外源性激素的依赖,在撤减激素时产生气短乏力,肢体倦怠,动辄汗出,脉细,苔薄白,舌体胖,舌质暗等症,并引起炎症复发。前者属相火妄动,阴虚火旺证宜加生地黄、知母、玄参、甘草滋阴降火,中成药有知柏地黄丸、左归丸等,后者属脾肾阳虚证,宜温补脾肾,宜加补骨脂、巴戟天、淫羊藿、山萸肉等,中成药有金匮肾气丸、右归丸等,以上在中药处方中随症加减。

3.3 防治免疫抑制的毒副作用

①消化道反应:恶心呕吐,呃逆暖气,纳呆腹胀,大便不正常,或溏或秘,舌苔白腻,脉细,系脾失健运、胃气上逆,宜健脾和胃,方用香砂六君子汤,呃逆重者加赭石、生姜。②骨髓抑制:外周血象下降,头晕耳鸣,心悸气短,面色^㿔白,舌质淡,脉细弱,系脾肾两亏、气血不足,宜温补脾肾、益气养血,方用当归补血汤加菟丝子、鹿角霜、熟地黄、山萸肉、补骨脂、续断、茜草等。③肝功能损伤:肝区胀痛或肝肿大,肝功能下降,系邪毒郁积、疏泄不利,宜行气疏肝、清热利湿,方用逍遥散加黄芩、姜半夏等,中药提取物枸杞多糖、汉防己甲素、联苯双脂等。④肾功能损伤:出现腰痛乏力,血尿、蛋白尿,系肾功能下降、肾气不足、固摄乏力,宜益肾培气,方用六味地黄丸加牛膝、车前子、桂枝等。⑤膀胱炎:尿频,尿急,尿痛,甚或血尿,系邪热伤络,宜清热利湿、解毒通淋,方用八正散,体虚加黄芪、白茅根、茯苓、白术,去木通、大黄。

4 典型病例

例1:患者,男,32岁,双眼红痛、视力下降及反复发作3年。诊断为BD,应用强的松、硫酸羟嘌呤治疗后缓解,但每年都有复发,2周前激素减至10mg,每日1次,双眼再次出现红痛、视力进一步下降,并感牙龈肿痛。口腔溃疡史每年发作5~6次。眼科检查:视力:右0.1;左0.03,不能矫正,双眼角膜清, KP(+)色灰,双房闪(+),浮游物(+),双晶体后囊混浊,玻璃体混浊,眼底:视盘色略淡边清,视网膜血管细,双黄斑区网膜色较灰,左眼黄斑上方出血渗出。刻下症见:脉细,舌苔薄,口干口苦,耳鸣,肝区胀痛,烦躁失眠,纳食差,全身乏力。辨证为肝胆火

旺,脾虚湿滞。龙胆泻肝汤加减:龙胆10g,黄芩10g,栀子10g,生地黄20g,车前子15g,蒲公英20g,青黛4g,白术12g,茯苓15g,香附12g,炙甘草10g,白芍15g,丹参20g,太子参15g。西药:1%醋酸泼尼松龙滴眼液外用,每日1次;强的松片口服,每日1次;地塞米松注射液2.5mg,左眼球旁注射。复诊:10天后,口干、口苦减轻,睡眠好转,角膜清, KP(+)色素性,双房闪(-),浮游物(-),余大致同前。上方加汉防己10g、川芎10g;强的松片改为7.5mg。

例2:患者,男,55岁,双眼发红反复发作、视物模糊14年,复发2个月。诊为BD,经治好转,但复发多次,2个月前又感眼红、视物模糊、口腔溃疡,外院给予强的松50mg,每日1次,环孢素软胶囊50mg,每日2次,局部点眼药,眼红已退,但视力未见好转,激素已减至10mg,每日1次。眼科检查:视力:右0.03;左0.5,矫正不提高,双眼结膜不充血,角膜清,色素性KP(+),房闪(-),虹膜后粘连,晶体混浊,玻璃体混浊,双视盘色淡红,视网膜血管细,右眼颞上支动脉白线状,双眼黄斑中心凹反光不见。OCT检查:双眼黄斑水肿。舌红少苔,脉细,口干,纳可,眠差,口腔溃疡已愈,手臂皮肤红斑,手指关节痛。处方:柴胡10g,黄芩12g,栀子10g,川芎12g,生地黄20g,车前子15g,泽泻10g,当归15g,甘草10g,百合30g,徐长卿12g,青蒿10g,知母12g;静脉滴注舒血宁20ml,每日1次,乙酰谷酰胺注射液250mg,每日1次,口服强的松片10mg,每日1次。复诊:20天后,视力:右0.25;左0.5,矫正不提高,前节炎症(-)。复查OCT示双眼黄斑水肿明显减轻。

参考文献

- [1]中华医学会风湿病学分会.白塞病诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(12):762-764.
- [2]杨永升,庄曾渊. Behet病的免疫学研究进展[J].国外医学眼科学分册,2005,29(2):99-103.
- [3]张励,庄曾渊.庄曾渊应用清热法治疗白塞氏病经验[J].中国中医眼科杂志,2010,20(6):334-336.
- [4]杨永升,庄曾渊.中西药对肿瘤坏死因子 α 的抑制作用——治疗白塞病的新思路[J].中国中医眼科杂志,2005,15(2):109-113.

(收稿日期:2012-06-28;修回日期:2012-09-14)

[编辑:洪涛]