

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.18.017

基于阴阳毒理论探讨系统性红斑狼疮的预后及治疗

单雪燕^{1,2}, 刘瑞华², 郭子琳^{1,2}, 唐晓颇²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] 基于《金匱要略》对阴阳毒的论述, 探究系统性红斑狼疮与阴阳毒的关系。发现二者症状相似, 预后不良因素存在潜在联系, 且系统性红斑狼疮尽早治疗可改善预后的思想与中医学阴阳毒应早期诊治的观点不谋而合。故而提出以阴阳为总括、毒邪为致病关键阐述系统性红斑狼疮病机, 以阴阳毒理论为指导, 围绕病理要素“毒、热、瘀”论治系统性红斑狼疮, 且治疗中应兼顾肾元。据此, 提出以升麻鳖甲汤为基础方根据疾病不同证型与分期灵活治疗, 为系统性红斑狼疮的临床诊疗提供参考。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 阴阳毒; 《金匱要略》; 预后; 升麻鳖甲汤

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以自身免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病, 可导致全身多系统受累。其发病机制主要与遗传、性激素水平、环境以及淋巴细胞功能亢进、细胞因子网络等免疫学因素异常有关, 患者血清中常出现大量自身抗体, 尤以抗核抗体为代表^[1]。该病既可出现皮肤、关节等外部表现, 亦可引起心、脑、肾等器官损害, 病情若得不到及时控制将严重影响预后, 甚至威胁生命^[2]。根据SLE临床特征, 其与中医学“阴阳毒”“温毒发斑”“蝶疮流注”“周痹”的病症描述相似, 尤以“阴阳毒”与SLE更为贴近^[3-4]。“阴阳毒”之病名见于张仲景《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》, 曰:“阳毒之为病, 面赤斑斑如锦纹, 咽喉痛, 唾脓血。五日可治, 七日不可治, 升麻鳖甲汤主之。阴毒之为病, 面目青, 身痛如被杖, 咽喉痛。五日可治, 七日不可治, 升麻鳖甲汤去雄黄、蜀椒主之”, 所述表现与SLE典型症状如蝶形红斑、关节疼痛、雷诺现象(手足冷)、咽喉疼痛等契合。我们通过研读文献, 并结合中医理论与现代医学研究成果, 探讨阴阳毒与SLE之间的关联, 论述如下。

1 从阴阳毒角度认识SLE

“阴阳”即对阴阳毒病的病机总括, 但历代医

家对“何为阴阳”的认识并不一致。朱肱《类证活人书》以阴阳二气独盛、极寒极热之异区分阴阳毒, 曰:“若阴气独盛, 阳气暴绝, 则为阴毒。若阳气独盛, 阴气暴绝, 则为阳毒”。部分医家对此有不同看法。李中梓在《伤寒括要》言:“若以阳毒为热极, 何不投凉剂而反入蜀椒耶? 若以阴毒为寒极, 何不投温剂而反去蜀椒耶”; 周扬俊《金匱玉函经二注》以邪在阴经和阳经区分, 曰:“且非一皆热毒伤于阴阳二经乎……此皆阴阳水火动静之本象也”; 同样从病位角度出发, 尤怡《金匱要略心典》则根据“邪著而在表”与“邪隐而在表之里”的不同而区分阴阳毒; 巢元方在《诸病源候论》中以肢体末端温度来论述, 曰:“夫欲辨阴阳毒病者, 始得病时可看手足指, 冷者是阴, 不冷者是阳”; 庞安时在《伤寒总病论》中指出素体禀赋偏颇对病机的影响, 认为“凡人禀气各有盛衰, 宿病各有寒热, 因伤寒蒸起宿疾, 更不在感异气而变者, 假令素有寒者, 多变阳损阴盛之疾, 或变阴毒也; 素有热者, 多变阳盛阴虚之疾, 或变阳毒也”。

通过阅读古籍, 我们认为阴阳毒以素体偏虚为基础, 毒邪侵犯人体后出现不同证候, 是以内因外感相合为病, 绝非单纯的寒热之辨。由于先天禀赋不足, 七情劳倦所伤, 脏腑精气亏虚, 阴血暗耗而生内毒, 加之外受热毒, 若正气尚足则正邪相搏于肌表, 以热象多见为阳毒; 若正气不足则外邪入里, 内外之毒相搏于筋肉血脉, 或煎熬营血或络伤

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地建设项目(国中药科技函[2018]131号)

✉ 通讯作者: tangxiaopo@163.com

血溢或津伤血滞，终成瘀象为阴毒。

阴阳毒以毒邪为致病关键，毒邪致病性质峻猛，传变迅速，表现多样，外邪侵入后易胶结内生之毒形成病理产物，使病情缠绵难愈。SLE 亦是因内外合邪发病，内因包括先天不足、肝肾亏虚等导致阴阳失调、气滞血瘀，外因则为六淫之邪侵袭流注机体，郁久化热成毒而内含脏腑^[5]。具体言之，阴阳毒在内外之毒的来源、毒邪性质特点等方面皆与 SLE 发病机制相似。王冰注《重广补注黄帝内经素问·五常政大论篇》言：“毒者，皆五行标盛暴烈之气所为也”。外来之毒来势强劲，易流窜于体内各处，侵犯皮肉，攻注骨节，着于筋脉，累及脏腑，损伤脏腑与气血津液功能，生成痰湿、瘀血等病理产物。研究显示，环境、气候、紫外线、感染等影响因素可直接引起 SLE 的发生^[6]，可归于阴阳毒中外来毒邪范畴。内生之毒多由肾精亏虚所致，气化不利，清浊不分，水液输布失司，日久化为浊毒，此浊毒类似于实验室检查中的免疫复合物沉积，如多种抗体升高、血沉增快与补体降低等异常结果^[7]。外来之毒又依附于内生之毒如瘀血、痰饮、水湿等，内外交困，合而为病，胶结不解，此外临床中合并其他基础疾病的患者也更易出现病情反复或加重。《金匱要略心典》云：“毒，邪气蕴结不解之谓。”毒邪常伏匿于内，类似《瘟疫论》描述的“如鸟栖巢，如兽藏穴，营卫所不关，药石所不及”，故患者往往病情迁延，缠绵难愈。毒邪日久不去，暗耗正气，更生虚劳诸症，临床中疲乏正是 SLE 患者最常见的主诉之一。

阴阳毒的病变部位广泛，外至皮肉，内达五脏六腑，均可发病。毒邪潜藏于体内伺机发病，可随血脉流行全身并随瘀血、痰浊等侵蚀人体，故肌肤、官窍、筋脉、脏腑均可作为阴阳毒发病的病位。而究其根本，关键病位当在于肾：一方面肾的先天之精不充，禀赋不足则虚邪贼风趁虚伤人；另一方面内外毒邪损伤机体各处，肾为五脏六腑之根本，随着疾病进展进一步伤肾。肾为水火之宅，寓真阴而涵真阳，真阴即肾所藏之精，为涵养脏腑的物质基础，真阳为命门的温煦功能。疾病后期，真阴真阳平衡失调，真阴亏损可致脏腑功能失调，累及呼吸、循环、消化、神经等多个系统；真阳不足则膀胱失于温煦，水液代谢失司，出现尿浊、尿血、水肿等表现，恰如 SLE 的肾脏病变表现。

如前文言，阴阳毒以虚、毒、热、瘀为主，由于毒邪致病广泛的特点可出现不同症状表现。《金

匱要略浅注》有“咽喉者，阴阳之要会也”之论，提示外邪从口鼻而入，向下侵袭则咽喉痛。《东医宝鉴·外形篇·咽喉》言“咽喉诸病皆属于火”，而阴阳毒二证均出现“咽喉痛”，亦佐证阴毒实为真热假寒证。《重订通俗伤寒论》言：“火盛者必有毒”，故阴阳毒邪总属热邪。阳毒为病，正气尚充而奋起抗邪，热毒升腾壅塞于上，故症状多在头面浅表位置，出现“面赤斑斑如锦纹（《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》）”，即发热、面颊部蝶形红斑等 SLE 临床常见症状。燔灼焚焰，壅聚营血，热盛肉腐成脓，故吐脓血，与 SLE 常见并发症狼疮性肺炎、弥漫性出血性肺泡炎的症状相似。阴毒为病，正气不足以抗邪，故而内外毒邪胶结，毒邪深伏于里，伏于脉络暗耗津血，瘀血败浊内阻，颜面肌肤失濡，正如《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》所述之“面青目黑”，可出现类似网状青斑、黄疸、视觉障碍等症状；毒邪伏于筋肉骨节，瘀血滞碍经络而堵塞气之往来则“身痛如被杖”（《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》），即关节痛、肌痛；瘀从毒结，阻遏阳气则如《诸病源候论》中阴毒之“手足冷”，与 SLE 常见的雷诺现象类似。

SLE 患者活动期常有阳毒证中发热、蝶形红斑等症状，而在 SLE 疾病活动度评分（SLEDAI）^[8] 中视觉障碍、肌痛、关节炎、肺部受累也是其活动期的常见表现，且与阴毒证中面目青、身痛如被杖、咽喉痛相吻合，提示阴毒、阳毒二者均与 SLE 活动期密切相关。阴毒虽热象不甚，但瘀象明显时病情亦趋危重，瘀留日久恐如《血证论》所言：“瘀血在经络脏腑之间，则结为癥瘕”，故阳毒证、阴毒证均应遵循早治原则。

2 从阴阳毒理论判定 SLE 的预后

原文记载阴阳毒“五日可治，七日不可治”，至于五、七缘由，陈念祖在《金匱要略浅注》中以六经传变时间阐述：“五日常气未遍，故尚可救治……至七日阴阳经气已周而再行，则不可治”；尤怡则以邪气所在深浅言：“五日邪气尚浅，发之尤易，故可治；七日邪气已深，发之则难，故不可治”（《金匱要略心典》）。亦有医家认为五、七为虚数词，重在体现出该病病情凶险，预后较差^[9]。由于毒邪性质峻猛，致病力广，可迅速内侵全身脏腑，“五日可治，七日不可治”提示临床上应以早诊断、早治疗、早预防为总体原则，切勿延误时

机,尤其对于SLE活动期患者,应避免瘀毒入脑损肾后出现“狼疮危象”。

阴阳毒诸多表现均与SLE的临床症状或并发症相契合,而现代医学亦发现这些并发症或是SLE的不良预后或导致死亡的因素。研究发现,感染为SLE的主要死因,SLE引起的脓毒症与感染性休克及短期死亡风险升高密切相关^[10],这与外感毒邪的中医理论相合。以咯血、吐脓血为特征的弥漫性出血性肺炎和肺动脉高压常发生于高活动度SLE患者中,增加了感染与多器官功能衰竭风险^[11]。雷诺现象与肺动脉高压的发生联系紧密,其机制与循环系统末梢血管收缩有关^[12]。当SLE患者受寒冷刺激时,肺小动脉痉挛收缩,肺血管阻力增加,最终导致肺动脉高压。脊柱关节疼痛程度与SLE病情活动程度呈正相关,而当病情得到控制时脊柱疼痛程度亦减轻^[13],也提示了阴毒证患者可能处于SLE活动期。此外,阴毒证中瘀阻内生,若阻滞心脉则易发展为动脉粥样硬化^[14],动脉粥样硬化也会进一步增加SLE患者不良心血管事件的发生率^[15]。瘀浊阻滞于肾脏,结为癥瘕则损伤肾实质,如肾脏耀斑是提示肾实质钙化的影像学表现,不仅可预测SLE病情活动程度,也是感染的独立危险因素^[16],临床中可用活血化瘀法谨防病情加重。

《诸病源候论》中对阴阳毒表现进行了补充论述,言:“若病身重腰痛,烦闷,面赤斑出,咽喉痛,或下利狂走,此为阳毒。若身重背强,短气呕逆,唇青面黑,四肢逆冷,为阴毒”。阳毒热入营血,扰动心神,则出现烦闷、躁狂或行为异常,类似狼疮性脑病表现。阴毒证“血不利则为水”(《金匮要略·水气病脉证并治》),毒邪亦煎熬津液为湿为痰,湿瘀互结痹阻肾经阳气,则出现胸闷气短、呕吐、四肢厥冷症状,此过程恰如现代医学公认的免疫复合物沉积导致狼疮性肾炎这一潜在机制。由SLE引起的中枢神经与肾脏损害在临床中均预后较差,须及早治疗控制病情。

综上,SLE不良预后相关的并发症或与阴阳毒的典型症状相同,或符合阴阳毒的病机,提示阴阳毒理论可能有助于判断SLE疾病预后。如今,SLE的病因与病理机制尚未阐明,深入挖掘阴阳毒理论,结合中医微观辨证,可为SLE的诊疗提供参考。

3 以升麻鳖甲汤为基础方治疗SLE

遵照《金匮要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》中“见于阴者,以阳法救之;见于阳者,以阴法救

之”的治疗原则,选用升麻鳖甲汤为基础方治疗阴阳毒,意在“解阳分之毒,救阴分之血”(《温热经纬》)。升麻清热解毒,轻清疏泄,可“薄引阴火之邪,分散于玄窍”(《高注金匮要略》);鳖甲益阴除热,可除脉中恶血,又甘寒咸润可“补至阴之水”(《本草新编》)。两药相合,共奏解毒、祛瘀、泄热之功。当归破宿血、养新血,补五脏,润肠胃筋骨皮肤,并助鳖甲行血;甘草清热解毒,缓急止痛,调和诸药。取雄黄、蜀椒辛散宣通之性,既可因势利导,使邪速散,又可辛温发汗使邪从汗而解。而阴毒证由于邪毒已深伏于里,雄黄、蜀椒药性峻猛,恐伤阴气,故去之。原文中升麻鳖甲汤嘱“顿服”从速,是由阴阳毒邪本身慄疾峻烈的性质所决定,为防止病邪内陷宜速散之。而老人及幼儿因其自身正气不充,阴津更亏,病邪更易内陷,故原文述需“再服取汗”。

SLE病情复杂,临床表现多样,但病机核心不外乎先天本虚加之外受热毒,进而燔灼耗津、伤络致瘀。实际临床诊疗中圆机活法,紧扣“毒、热、瘀”三个病理关键,兼顾培补肾元。以阴阳毒理论为指导,急则治其标,缓则治其本或标本兼治,分清病情轻重缓急,根据证候不同而选用适宜方药。SLE高活动度或狼疮危象的患者常表现为阴虚热毒夹瘀证,治疗可予足量激素冲击联合免疫抑制剂治疗,并应用升麻鳖甲汤合犀角地黄汤(《备急千金要方》)以清热解毒、凉血消斑,重在协同增效,快速控制病情。SLE轻中度活动度的患者可在激素治疗的基础上辨证用药,帮助减撤激素。阴虚火旺者重在透热养阴,方用升麻鳖甲汤合青蒿鳖甲汤(《温病条辨》);气阴两虚者治以扶助正气、滋阴活血,方用生脉散(《医学启源》)合当归补血汤(《内外伤辨惑论》);气滞血瘀者重在理气活血、疏通瘀毒,方用升麻鳖甲汤去蜀椒、雄黄合桃红四物汤(《医垒元戎》)。血中热毒较重者如面部红斑,加积雪草、白花蛇舌草、豨莶草等解毒消斑;毒瘀入络者如关节疼痛,加青风藤、蜈蚣、蜂房等通络止痛;脾肾阳虚者如下肢浮肿,治以真武汤温阳利水。疾病缓解期以气阴两亏、邪毒内伏为主,治以六味地黄丸滋阴益气;长期应用免疫抑制剂者,可选玉屏风散扶助正气,抵御邪气以避免病情反复。该病总以清热解毒、凉血祛瘀、滋肾补阴为治疗原则,随证加减化裁,不必拘泥于一方。同时发挥中西医结合的优势,在控制病情的同时,尽量减少或规避激素与免疫抑制剂的不良反应。

4 结语

SLE 属于多器官、多系统损害为主的难治性疾病,其临床表现复杂且个体差异大,早期识别、早期治疗可有效改善疾病预后。SLE 不良预后相关的早期临床特征、并发症与阴阳毒理论阐释的内容类似,进一步挖掘古代医家对阴阳毒的经验与内涵,结合现代科学技术,可为优化 SLE 患者疾病监测与早期干预提供新思路。

参考文献

- [1] FANOIRIAS A, TZIOLOS N, BERTSIAS G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 14-25.
- [2] 姜楠, 白炜, 赵久良, 等. 系统性红斑狼疮的诊治方向与研究前沿[J]. 中国科学: 生命科学, 2021, 51(8): 887-900.
- [3] 姜晨光, 汲泓. 系统性红斑狼疮中医病名之论[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(4): 59-61.
- [4] 陈洁, 郑志博, 肖琨珉, 等. 从“信、达、雅”看现代疾病的中医病名[J]. 环球中医药, 2020, 13(7): 1202-1204.
- [5] 韩曼, 姜泉. 中医治疗系统性红斑狼疮的思路与实践[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4537-4539.
- [6] 冉昕, 邓丹琪. 系统性红斑狼疮与地理环境因素的研究进展[J]. 中国皮肤性病杂志, 2015, 29(10): 1082-1084.
- [7] 陈凯, 李正富, 范永升. 范永升诊治系统性红斑狼疮心脏受累学术经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2082-2085.
- [8] BOMBARIER C, GLADMAN DD, UROWITA MB, et al. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.

- [9] 张鹏起, 李忱, 王秋月, 等. 《金匱要略》百合狐惑阴阳毒病机探讨[J]. 成都中医药大学学报, 2022, 45(3): 28-31.
- [10] TORRES-RUIZ J, MEJIA-DOMINGUEZ NR, ZENTELLA-DEHESA A, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Infection Predictive Index (LIPI): a clinical-immunological tool to predict infections in lupus patients[J]. Front Immunol, 2019, 9: 3144. doi: 10.3389/fimmu. 2018. 03144.
- [11] 巴俊慧, 王艳红, 胡佳佳, 等. ICU 系统性红斑狼疮患者的临床特征与预后分析[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2021, 7(2): 126-131.
- [12] YAO M, ZHANG C, GAO C, et al. Exploration of the shared gene signatures and molecular mechanisms between systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: evidence from transcriptome data [J]. Front Immunol, 2021, 12: 658341. doi: 10.3389/fimmu. 2021. 658341.
- [13] 李杰峰, 阳素南, 杨爱成, 等. 系统性红斑狼疮合并脊柱关节病变的患者病情活动与脊柱关节疼痛的相关性研究[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(8): 32-34.
- [14] 张京春, 陈可冀. 瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 366-368.
- [15] MCMAHON M, SETO R, SKAGGS BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatol Immunol Res, 2021, 2(3): 157-172.
- [16] THANOU A, JUPE E, PURUSHOTHAMAN M, et al. Clinical disease activity and flare in SLE: current concepts and novel biomarkers [J]. J Autoimmun, 2021, 119: 102615. doi: 10.1016/j.jaut. 2021. 102615.

Prognosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Based on Yin-Yang Toxin Theory

SHAN Xueyan^{1,2}, LIU Ruihua², GUO Zilin^{1,2}, TANG Xiaopo²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT This paper explored the relationship between systemic lupus erythematosus (SLE) and yin-yang toxins based on the discussion of yin-yang toxin in *Synopsis of the Golden Chamber* (《金匱要略》), and found that the two are similar in symptoms, and there is a potential relationship between adverse prognosis factors; and the idea that early treatment of SLE can improve prognosis is in accordance with the opinion in traditional Chinese medicine claiming that yin-yang toxin should be diagnosed and treated as soon as possible. Therefore, it is proposed to take yin-yang as general and toxin pathogen as key to explain the pathogenesis, use yin-yang toxin theory for guidance, discuss on the treatment of SLE around the pathological elements including “toxin, heat, stasis”, and take into account of the kidney essence. Accordingly, *Shengma Biejia Decoction* (升麻鳖甲汤) is recommended as the basic formula with modifications in accordance with different syndromes in staged treatment, providing reference for the clinical diagnosis and treatment of SLE.

Keywords systemic lupus erythematosus; yin-yang toxin; *Synopsis of the Golden Chamber* (《金匱要略》); prognosis; *Shengma Biejia Decoction* (升麻鳖甲汤)

(收稿日期: 2023-03-08; 修回日期: 2023-04-18)

[编辑: 贾维娜]