

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.16.016

百家园

系统性红斑狼疮的伏毒病机演变及辨治

张祎, 谢志军, 黄琳, 王俏, 李海昌, 温成平✉

浙江中医药大学, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 310053

[摘要] 提出系统性红斑狼疮(SLE)的病机演变可以概括为四个阶段:邪伏初期,病机潜伏;伏毒积聚,病情渐显;邪毒致损,病势凶猛;因损致虚,病程迁延。根据伏毒病机演变过程对SLE进行辨治:邪伏阶段表现为伏湿郁热,方用三仁汤加减;毒发阶段表现为热毒炽盛,方用犀角地黄汤合清瘟败毒饮加减;毒损阶段表现为毒损脏腑,方用青蒿鳖甲汤加减;正虚阶段表现为气血阴阳俱虚,方用燮理十全膏加减。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 阴阳毒; 伏毒; 病机演变

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统受累的自身免疫疾病^[1]。遗传、性激素、环境因素刺激等交互作用引起的整体性自身免疫耐受失常是发生自身免疫反应的重要因素^[2]。SLE的患病率逐渐增高,其病情复杂,症状多变,极易复发,是一种难治性疾病^[3]。该病以面部蝶形红斑为外在表现的特征,与《金匱要略》中“阳毒之为病,面赤斑斑如锦文,咽喉痛,唾脓血……升麻鳖甲汤主之。阴毒之为病,面目青,身痛如被杖,咽喉痛……升麻鳖甲汤去雄黄、蜀椒主之”之“阴阳毒”相似^[4]。以病为主,从证辨治,明确病因,专病专方的病证结合治疗是既往治疗SLE的有效思路^[5]。我们认为,从伏邪角度出发,在疾病潜伏到发作的演进中探讨SLE的辨治,可为其临床治疗提供有效思路。

1 SLE的病机演变

我们将SLE的病机演变概括为四个阶段,包括邪伏初期,病机潜伏;伏毒积聚,病情渐显;邪毒致损,病势凶猛;因损致虚,病程迁延。

1.1 邪伏初期,病机潜伏

《素问·生气通天论篇》言:“冬伤于寒,春必温病”,这一论述为伏邪学说的发展奠定了理论基础。部分SLE患者确诊前期就出现自身抗体阳性和

皮疹、口腔溃疡、关节痛等临床症状,都是邪伏初期的表现。邪气伏于体内,正气亏损,若复感新邪,内外之邪相互为患,在体内产生湿、热等。湿与热既是病理产物也是致病因素,在体内蓄积潜伏。

SLE患者体内存在多种自身抗体,其中抗核抗体(ANA)和抗核抗体谱在SLE发病机制和诊断中发挥重要提示作用^[6]。当免疫细胞发生凋亡时,一些抗原、自身抗体、磷脂等暴露在细胞表面^[7]。抗原暴露后,自身抗体识别抗原形成免疫复合物,引发炎症反应。有研究^[8]表明,rs631090位点的C等位基因C1q是狼疮的易感基因位点,C1q缺陷可能出现吞噬细胞功能异常,导致免疫复合物在体内积聚引发持续免疫反应。SLE患者免疫异常也潜于体内,在特定条件下引发疾病。这些免疫表现恰与中医伏邪聚于体内、病机潜伏的特点类似。

SLE起病是在邪伏于内、病机潜伏的状态下逐渐发展的。此阶段治疗宜清透伏邪,截断或延缓疾病发展。正如《增订通俗伤寒论》所言:“凡邪从外来,必从外去,发表固为外解,攻里亦为外解,总之使邪有出路而已。”若有外邪则易引动伏邪,此时期以开达伏邪为要。

1.2 伏毒积聚,病情渐显

《说文解字》云:“毒,厚也。”邪气的聚集、偏亢可成毒邪。《金匱要略心典》云:“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”大凡内外致病因素,当其致病性很强,对机体危害严重时,便成为“毒邪”。概括来说,若邪气偏盛,郁久成毒,则会产生毒存于

基金项目:国家自然科学基金(U21A20402, 82374395, 81973829)

✉ 通讯作者:wengcp@163.com

邪, 毒依邪势, 邪仗毒威的状态^[9]。从 SLE 的具体发病过程来看, 起初邪伏体内未致发病, 后正不胜邪蕴酿成毒, 邪毒积聚, 机体在紫外线、感染、药物等外部因素刺激下诱而发病, 表现为发热、红斑、关节疼痛等症状。此阶段机体内广泛存在致病性抗体、抗原抗体复合物以及补体等^[10]。总之, 病理产物化生, 积久成毒, 外邪来袭, 内外相合, 导致 SLE 病情显现^[11]。

SLE 的发病是伏毒积聚、病情渐显的过程, 此阶段应以解毒为要, 达到祛除毒邪的目的。“毒者热之盛”, 治疗当解毒清热透邪, 使伏热伏毒外透, 达到减毒效果。

1.3 邪毒致损, 病势凶猛

SLE 发病后邪毒内聚, 余毒未尽之时累及脏腑, 病势愈发凶猛, 此时进入毒损脏腑的阶段, 表现为肝、肺、心、脑、肾等的损害。SLE 肝脏损伤的临床表现有肝肿大、黄疸和肝功能异常; 肺脏损伤表现有狼疮性肺炎、肺间质纤维化; 心脏损伤表现有心包炎、心肌炎、心内膜炎和冠心病; 神经精神损伤表现有头痛、癫痫、记忆力减退; 肾脏损伤表现有肾炎或肾病综合征。总之, 邪毒致损, 病势凶猛, 外至皮肤腠理, 内至五脏六腑, 产生多系统损害。

SLE 病情进展常常表现有邪毒致损、病势凶猛的特点。此阶段毒邪深入脏腑, 针对不同脏腑损害的特点, 以固护脏腑为要点进行针对性的治疗。如 SLE 并发狼疮性肾炎是先天伏邪伏藏于肾与后天伏邪脏腑传变戕害双重损害的结果, 往往病势凶猛, 治宜时刻保护肾脏。

1.4 因损致虚, 病程迁延

热毒是 SLE 病机的关键, SLE 以邪毒侵袭为标^[12]。毒是致病的重要因素, 疾病后期邪毒致损, 脏损致虚, 耗伤气血, 煎灼阴液, 形成气血阴阳亏虚的正虚状态, 病程迁延。SLE 经治疗后, 急性活动期的病情得以控制, 表现出气阴两虚、肝肾阴虚等特征。此时往往脏损致虚, 虚又进一步失固护脏腑的能力, 形成虚损兼夹的疾病状态。

此阶段 SLE 病情具有因损致虚、病程迁延的特点。使用养阴益气药物一方面以便撤减激素和免疫抑制剂^[13], 另一方面维持脏腑气血阴阳平衡。如 SLE 重症患者致慢性肾衰竭阶段, 使用温复肾阳等扶正之法可使溺浊之毒下泄膀胱, 从小便而出^[14]。

2 基于伏毒病机演变探讨 SLE 的辨治

从伏邪角度出发, 概括 SLE 的伏毒病机演变特点, 并总结 SLE 的相应治疗方案。邪伏→毒发→毒损→正虚四个阶段, 反映了伏邪在体内的积累和变化过程, 即疾病从隐匿到病情显现, 再到脏腑损伤和机体虚衰的发展。邪伏阶段病邪伏藏体内, 症状尚不突出, 治疗以祛除初期的湿热或寒湿为主。若正不胜邪, 进入毒发阶段, 患者体内毒邪显现, 症状逐渐明显, 治疗需解毒清热, 减轻体内毒邪。若余毒未尽, 进入毒损阶段影响重要脏器, 治疗应扶正透邪解毒、保护和恢复脏器功能。若脏腑持续受损, 进入正虚阶段, 出现气血阴阳虚衰的情况, 治疗应调补气血阴阳。针对邪毒病机演变特点, 有效对症选方, 明确其相应的治疗方案, 可达到控制病情、减轻症状、防止复发的目的。

2.1 邪伏阶段—伏湿郁热证

辨证要点: 神倦身困, 胸脘痞闷, 关节酸楚, 甚或口疮反复, 面部红斑隐现, 大便溏滞, 舌红、苔腻或黄, 脉濡或滑。尤以神倦身困、关节酸楚、口疮反复为辨证核心。治法为透湿清热, 可用三仁汤(《温病条辨》)。处方: 苦杏仁 15 g, 滑石 18 g, 通草 6 g, 豆蔻 6 g, 薏苡仁 18 g, 法半夏 15 g, 厚朴 6 g, 淡竹叶 6 g。加减: 若伴纳少, 加山楂、神曲行气消食; 关节肿痛明显者, 加乌梢蛇、防风祛风止痛。

2.2 毒发阶段—热毒炽盛证

辨证要点: 高热, 烦躁, 面部蝶形红斑, 关节肌肉肿痛, 大便干结, 小便短赤, 舌质红、苔黄腻, 脉洪数或弦数。尤以高热、面部蝶形红斑为辨证核心。治法为凉血清热解毒, 可用犀角地黄汤(《备急千金要方》)合清瘟败毒饮(《疫疹一得》)。处方: 犀角(水牛角代) 30 g, 生地黄 24 g, 赤芍 12 g, 牡丹皮 9 g, 生石膏 30 g, 黄连 6 g, 栀子 10 g, 桔梗 10 g, 黄芩 6 g, 知母 6 g, 玄参 10 g, 连翘 15 g, 甘草 6 g, 竹叶 6 g。加减: 高热不退, 重用生石膏、知母清热泻火, 加寒水石、滑石清热利湿、大青叶清热解毒; 大便秘结, 加生大黄泻热通便、麦冬润燥养阴; 关节疼痛, 加羌活、独活、青风藤祛风湿; 口腔溃疡, 加天冬、熟地黄、人参养阴润燥、清肺生津。

2.3 毒损阶段—毒损脏腑证

辨证要点: 病变多见于肝、肺、心、脑、肾等重要脏器。临床表现或胁痛, 腹胀, 头晕失眠, 月

经不调，皮肤紫斑，痞满；或胸闷胸痛，心悸气短、动则尤甚，咽干口渴，烦热不安，咳嗽痰少；或心悸怔忡，神疲，气短、重者喘促不宁；或神志昏迷，四肢抽搐，痰壅气粗，两颧绯红或瘀紫，头痛头胀；或面部四肢浮肿，腰膝酸软，畏寒肢冷，神疲乏力，面色无华，腹胀满，纳少，便溏；舌质多红或紫、苔多白或灰腻，脉多细数或结代。不同脏腑损伤具有不同的辨证要点，如肝损伤见胁痛腹胀、脉细弦；肺损伤见胸闷胸痛、咽干口渴；心损伤见心悸怔忡、气短；脑损伤见神志昏迷、头痛头胀；肾损伤见腰膝酸软、畏寒肢冷。治法：扶正透邪解毒，可用青蒿鳖甲汤（《温病条辨》）。处方：青蒿 6 g，鳖甲 12 g，生地黄 12 g，知母 6 g，牡丹皮 10 g。加减：肝损伤加茵陈蒿汤清热利湿；肺损伤加清金化痰汤清热化痰；心损伤加苓桂术甘汤健脾益气；脑损伤加涤痰汤清热涤痰；肾损伤加肾气丸温补肾阳。

2.4 正虚阶段—气血阴阳俱虚证

辨证要点：面色不华，神疲乏力，心悸眩晕，腰膝酸软，畏寒肢冷，或月经不调，舌淡或红、苔薄或少，脉细无力或沉细弱。尤以面色不华、神疲乏力为辨证核心。治法：调补气血阴阳，可用燮理十全膏（《重庆堂医学随笔》）。处方：熟地黄 240 g，白术 180 g，党参 90 g，黄芪 90 g，当归 60 g，白芍 60 g，川芎 60 g，炙甘草 30 g，鹿角胶 120 g，龟甲胶 90 g。上药熬膏，每服一匙。加减：偏气虚见神疲乏力，重用党参、黄芪补气扶正；偏血虚见面色不华，重用熟地黄、当归、白芍、川芎养血活血；偏阴虚见舌红少苔，重用熟地黄、龟甲胶滋阴润燥，可加麦冬、山茱萸养阴润燥；偏阳虚见畏寒肢凉，重用鹿角胶温阳补虚，可加附子、肉桂回阳救逆。

3 验案举隅

患者，女，28 岁，2018 年 7 月 18 日初诊。主诉：发热 1 周余。2018 年 7 月 8 日无明显诱因出现发热，体温最高可达 41.2℃，之后出现口腔溃疡、面部红斑、下肢紫癜及双手关节疼痛等症状。刻下症见：精神尚可，口腔溃疡，面部大片红斑，下肢见紫癜，双手多关节疼痛；舌质红、苔薄黄燥，脉细数。实验室检查结果显示：ANA 1:640，抗双链 DNA 抗体（ds-DNA）（+++），抗史密斯抗体（Sm）（++），抗核糖核蛋白抗体（RNP）（++），抗 SSA（+），补体 C3 0.73 g/L，补体 C4 0.06 g/L。西医诊

断：系统性红斑狼疮。中医诊断：阴阳毒（热毒炽盛证）。治法：凉血清热解毒，给予犀角地黄汤合清瘟败毒饮加减。处方：生地黄 30 g，赤芍 12 g，牡丹皮 12 g，水牛角 30 g（先煎），制鳖甲 24 g（先煎），凌霄花 10 g，七叶一枝花 15 g，青蒿 18 g，积雪草 15 g，天冬 15 g，羌活 12 g，甘草 6 g。7 剂，每日 1 剂，水煎 400 ml，分两次口服，每次 200 ml。醋酸泼尼松片（强的松）口服，每次 30 mg，每日 2 次；硫酸羟氯喹片，每次 0.1 g，每日 2 次。

2018 年 7 月 25 日二诊：高热已退，体温 37.2~37.8℃，口腔溃疡缓解，面部红斑颜色转淡，下肢紫癜略有减退；舌质红、苔微黄，脉微细。上方去积雪草、天冬，减水牛角为 20 g（先煎），加茜草 15 g，白茅根 18 g。14 剂，煎服法同前。强的松每日 50 mg，早上 30 mg，晚上 20 mg；硫酸羟氯喹片用法用量同前。

2018 年 8 月 8 日三诊：发热未作，体温在 37.2℃ 以下，面部红斑基本消退，下肢紫癜消退、未有新发，肢体酸楚。前方去水牛角、凌霄花、白茅根、羌活，减生地黄为 18 g，加杜仲 12 g，桑寄生 12 g。28 剂，煎服法同前。强的松每日 30 mg，早上一次顿服；硫酸羟氯喹片用法用量同前。嘱患者定期随访，根据病情，每 2~4 周强的松减量 5 mg，减至 10 mg 时，每 4 周强的松减量 2.5 mg，剂量降至每日 5 mg 时，根据病情进行微调。

2018 年 11 月 7 日复查 ANA 1:160，抗 ds-DNA（++），抗 Sm（++），抗 RNP（++），抗 SSA（+），补体 C3 0.78 g/L，补体 C4 0.1 g/L。2019 年 11 月患者停服强的松，硫酸羟氯喹片继续维持治疗，患者坚持中药治疗，病情稳定。

按：该患者首诊时表现为高热、面部红斑、下肢紫癜等，实验室检查示 ANA 1:640，抗 ds-DNA（+++），抗 Sm（++），抗 RNP（++），抗 SSA（+），西医诊断为 SLE。中医病机属伏毒积聚，病情渐显，处于毒发阶段，诊断为热毒炽盛证。采用犀角地黄汤合清瘟败毒饮加减，同时联合西药强的松和硫酸羟氯喹片治疗。强的松的使用迅速抑制了免疫系统异常活跃引发的炎症，快速控制了病情。硫酸羟氯喹片同时也调节免疫反应，辅助减轻病情，维持疾病稳定。中药复方发挥清热凉血解毒的作用，帮助调整和改善患者的整体疾病状态。

二诊时患者疾病症状初步缓解，处于毒损到正虚过渡阶段。下肢紫癜略有减退，口腔溃疡和面部红斑减轻，故去积雪草、天冬。患者高热已退，为

避免寒凉伤正气,水牛角减至 20 g。但疾病仍处于较高活动状态,加以茜草、白茅根凉血解毒。此阶段强的松逐渐减量,中药加减维持治疗,以促进病情进一步缓解。

三诊时患者症状进一步稳定,仍处于毒损到正虚过渡阶段。发热未作,面部红斑基本消退,下肢紫癜未有新发,症状稳定,故去水牛角、凌霄花、白茅根、羌活,生地黄减至 18 g。患者出现肢体酸楚,加杜仲 12 g、桑寄生 12 g 以补肝肾、强筋骨。后续患者规律随访,病情稳定,实验室检查 ANA 滴度降低。

该患者应用犀角地黄汤合清瘟败毒饮加减,联合西药治疗达到了快速减轻症状、稳定病情的效果。从以高热症状为突出表现的毒发阶段,毒损到正虚的过渡阶段,直到病情稳定,体现了随 SLE 伏毒病机演进调整相应治疗方案的临床诊疗策略。

参考文献

- [1] TSOKOS GC. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110-2121.
- [2] 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]. 9 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 1357-1369.
- [3] BARBER MRW, DRENKARD C, FALASINNU T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(9): 515-532.

- [4] 单雪燕, 刘瑞华, 郭子琳, 等. 基于阴阳毒理论探讨系统性红斑狼疮的预后及治疗[J]. 中医杂志, 2023, 64(18): 1926-1929.
- [5] 杨辉, 谢志军, 温成平. 病证结合治疗系统性红斑狼疮探析[J]. 中医杂志, 2017, 58(13): 1108-1112.
- [6] 马清, 徐姿. 抗核抗体和抗核抗体谱在系统性红斑狼疮中的价值探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(4): 631-633, 638.
- [7] 邹耀红. 系统性红斑狼疮诊疗手册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 8.
- [8] 裴飒, 宋继权, 彭玮慧, 等. 补体 C1q 基因簇 rs631090 多态性与女性系统性红斑狼疮的相关性研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(1): 22-25.
- [9] 蔡辉, 张永文, 沈思钰. 系统性红斑狼疮与张仲景阴阳毒探讨[J]. 安徽中医学院学报, 2008, 27(6): 5-7.
- [10] CHOI J, KIM ST, CRAFT J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update [J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24(6): 651-657.
- [11] 梅丽君. 试述从毒论治系统性红斑狼疮[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(5): 18-21.
- [12] 姜玉宝. 曲淑琴教授治疗系统性红斑狼疮经验总结[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [13] 陈宇. 益气养阴合剂治疗系统性红斑狼疮气阴两伤型临床疗效观察[D]. 昆明: 云南中医学院, 2012.
- [14] 孙仲伟. 基于数据挖掘的冯兴华教授辨治系统性红斑狼疮临床经验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

Mechanism Evolution of Latent Toxin in Systemic Lupus Erythematosus and Syndrome Differentiation and Treatment

ZHANG Yi, XIE Zhijun, HUANG Lin, WANG Qiao, LI Haichang, WEN Chengping

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053

ABSTRACT It is proposed that the disease mechanism evolution of systemic lupus erythematosus can be summarized into four stages: initial invasion and latency, the pathogenesis remains concealing; latent toxin accumulation, the disease gradually becomes apparent; active toxin begins damaging, the disease manifests aggressively; damage resulting to deficiency, the disease course prolonged. Based on the stages of latent toxin evolution, the syndrome differentiation and treatment of systemic lupus erythematosus can be summarized as follows: during the initial latent stage, characterized by latent dampness and heat stagnation, modified *Sanren Decoction* (三仁汤) should be used; in the toxin outbreak stage, marked by intense heat toxin, modified *Xijiao Dihuang Decoction* (犀角地黄汤) combined with modified *Qingwen Baidu Decoction* (清瘟败毒饮) should be used; during the toxin damage stage, which presents as latent toxin damaging *zang-fu* organs, modified *Qinghao Biejia Decoction* (青蒿鳖甲汤) should be used; in the healthy *qi* deficiency stage, characterized by deficiencies of *qi*, blood, *yin*, and *yang*, modified *Xieli Shiquan Ointment* (燮理十全膏) should be used.

Keywords systemic lupus erythematosus; *yin-yang* toxin; latent toxin; evolution of disease mechanism

(收稿日期: 2024-01-06; 修回日期: 2024-05-30)

[编辑: 柴倩云]