

引用:李姣,李光,李侗,卢天蛟,卢芳. 国医大师卢芳治疗自身免疫性疾病经验[J]. 湖南中医杂志,2021,37(1):31-33.

国医大师卢芳治疗自身免疫性疾病经验

李 姣,李 光,李 侗,卢天蛟,卢 芳

(哈尔滨市中医医院卢芳国医大师传承工作室,黑龙江 哈尔滨,150010)

[摘要] 介绍国医大师卢芳诊治自身免疫性疾病的治则、观点、临床经验,及中医药在自身免疫性疾病治疗中的研究。卢老治疗此类疾病,遵循辨病与辨证“双辨相结合”的总原则,认为这一类疾病的癥结为“热、毒、血瘀”,并自拟验方抑免汤治疗。本文将从辨病到辨证,审症到诊断,立法到组方,方义到个药,宏观到微观,介绍并阐释中医药治疗自身免疫性疾病作用及部分机制。

[关键词] 自身免疫性疾病;抑免汤;名医经验;卢芳

[中图分类号] R259.93 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.01.010

卢芳,国医大师,从医从教五十余年,龙江医派传人。卢老临证运用辨病与辨证“双辨相结合”,中西医双重理论指导,用药准确精当;遣方用药药味少而精,药量突破常规大而惊,于临床应用中皆获良效。所研方药颇痛宁等四项已获国药准字,自拟方四生饮被收录于中国中医药出版社出版的《中国当代名医方录》中。

自身免疫性疾病,如桥本氏甲状腺炎、湿疹、银屑病、扁平苔癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、特发性血小板减少性紫癜、红斑狼疮等已经越来越常见。此类疾病起病隐匿,病程长,易反复,激素治疗因毒副作用大、易依赖、停药反跳等治疗负相关因素而不被患者及家属接受。治疗此类疾病,卢老认为中医药有明显的优势,临床以中医中药治疗,多有效验。本文旨在介绍卢老关于本病的诊治观点、立法、方药等,并探讨本类疾病的发病、治疗机制,以中医理论来阐释,为中医药治疗此类疾病的有效性提供理论依据。

1 概 述

卢老治疗自身免疫性疾病,遵循辨病与辨证“双辨相结合”的总原则。辨病的第一重含义是依据现代医学科学手段精确诊断疾病,第二重含义是结合传统中医理论的“辨病辨证”,最后确定治则。卢老认为自身免疫性疾病适用异病同治原则,病不同,证相同。多数疾病共同症见:发热,皮肤黏膜损害,脉道不利,舌红苔薄,脉滑数。现代医学虽然根据疾病临床特征表现而定义为百余种自身免疫性

疾病,然而临床常见两种疾病伴发,不同疾病之间症状交叉。如红斑狼疮患者首发症状常为血小板减少,而被诊断为特发性血小板减少性紫癜;干燥综合征常与类风湿、红斑狼疮、原发性胆汁性肝硬化共同出现,强直性脊柱炎还可伴发银屑病等等。

卢老认为本病内因为荣卫不和,荣卫气实则炼痰滞血,皮肉不荣;荣卫不足则凝痰留瘀,即为“湿毒”,湿毒内生,日久化热。本病的病机是“湿热、毒热、血瘀”邪毒互结,诸邪蕴结,交互为害,形成疾病过程中的一些新的病理产物,同时伴生出一些新的致病因素。由此确立凉血活血解毒治则,依法自拟经验方“抑免汤”。

现代医学认为自身免疫性疾病是指因自身免疫稳定状态被打破,机体自身抗体和/或自身反应性T淋巴细胞介导的对自身抗原发生免疫应答而导致自身组织损害所引起的疾病。自身免疫性疾病不论是否存在抗体,皆是由T淋巴细胞介导免疫应答造成。T细胞受到抗原刺激,使其迅速转化为致敏状态,大量致敏淋巴细胞在机体产生,出现红斑、水肿、渗出等炎性反应症状。T细胞根据其结构和功能差异主要分为CD⁴⁺和CD⁸⁺两个亚群,其中CD⁴⁺包括Th1、Th2、Th17及调节性T淋巴细胞(Treg)。Th17通过分泌IL-17而介导炎性反应、自身免疫性疾病的发生和发展。研究显示,湿疹、银屑病、多发性硬化、类风湿关节炎、原发性胆汁性肝硬化、红斑狼疮等疾病患者都会出现Th17高表达。IL-17具有强大的促炎作用。扈煜^[1]研究发现特发

性血小板减少患者 Th17 细胞亚群表达升高,细胞免疫异常是重要发病机制之一。Th17 细胞亚群可能在发病中起重要作用,提示阻断 IL-17 有希望为治疗提供新思路。Treg 是唯一具有负向调节作用的 T 淋巴细胞。Treg 通过与靶细胞直接接触和分泌细胞因子在免疫应答负调节和免疫耐受中发挥重要作用。Treg 分为两种,一是自然调节性 T 细胞(nTreg),主要作用为抑制自身反应性 T 细胞应答,可以通过与靶细胞直接接触和分泌转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10、IL-35 来抑制免疫应答;二是适应性调节性 T 细胞(iTreg),可抑制自身损伤性炎症反应,通过分泌 TGF- β 、IL-10 而下调免疫^[2]。

近年,越来越多的研究表明 Th17 与 Treg 之间的平衡打破在自身免疫性疾病中有重要作用。刘心娟^[3]通过实验研究发现,多发性硬化患者外周血中 Treg 水平升高而功能缺陷,是导致 Th17/Treg 失衡的原因。以上均提示,自身免疫性疾病发生发展过程中, Th1、Th2、Th17、Treg 的表达水平以及 Th1/Th2、Th17/Treg 的漂移是破坏免疫平衡稳态的因素,其中 Th17/Treg 是主要因素。免疫调节与中医阴阳理论有着共通之处:即阴阳平衡、阴平阳秘则百病不生。而阴阳无限可分,既相互制约又互根互用。

2 抑免汤方药分析

卢老自拟抑免汤由生地黄、黄芩、连翘、丹皮、赤芍、土大黄、金雀根、虎杖、徐长卿组成。全方凉血解毒、化瘀宁络、养阴除湿。方中君药生地黄用量 30~50 g,突破常规用量,卢老认为“重病须用重药医,量不达则效不至”。生地黄入心、肝、肾,苦寒质润而滑利,清热凉血止血,养阴生津,活血化瘀;丹皮善于清透阴分伏热,凉中又具养阴之功。生地黄与丹皮均为清热凉血之品,具散血之功,有凉血不留瘀、活血不动血之特点。生地黄养阴生津,阴生则易于退热,兼顾营阴受灼之病机。丹皮清凉透散,可活血散瘀,又可清血分之热。二药相须为用,血凉而畅则血易止。生地黄和赤芍都能入肝,清热凉血止血、活血化瘀。赤芍苦,微寒,性散而泄,又能散瘀血留滞而通脉止痛。两者相须为用,活血化瘀力明显加强,且活血而不耗血动血,使邪热清而瘀无所成,瘀血去而热无所附,又止血而不留瘀,共奏凉血止血、养阴散瘀之功。生地黄和黄芩二药合用,甘苦并用,燥润相济,清热凉血止血中又养血活

血,相互为用,使苦燥清热而不伤阴,甘寒养阴而不留邪。此外,“留瘀之处,必有伏阳”,黄芩和生地黄合用凉血且可消郁热。加之连翘可透热转气,解毒消肿散结,三者清有余之热,补不足之阴,一出一入,调和荣卫。土大黄、虎杖解毒活血利湿,二药一散一收,血水同治,且能泻下祛邪。金雀根、徐长卿祛湿利水通络。全方清热不凉遏,补阴不滋腻,散结宁络。

3 方药现代药理研究

地黄主要成分地黄多糖可以诱导多种细胞因子的产生,如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、GM-CSF 等^[4];地黄多糖可以促进具有免疫调节作用的间充质干细胞 MSCs 的增殖并诱导其分化;通过影响免疫器官、免疫细胞和细胞因子等调节正常动物和病理动物的免疫功能^[5]。丹皮酚能够抑制 IL-17 诱导的细胞增殖和炎症因子的分泌^[6]。赤芍总甙能提高 IL-2、TNF- α 的分泌,纠正荷瘤机体的 Th1/Th2 漂移现象,维持 Th1 的优势状态;同时对降低了的 IL-4 也有上调作用^[7];还可以调节 IL-10、IL-12、TGF- β 1 细胞因子分泌,增加 CD⁸⁺T 细胞数量^[8]。黄芩苷可抑制哮喘模型动物的脾细胞分泌 IL-4 和 IL-5,增加 IL-10;抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎动物淋巴细胞分泌 IFN- γ ,但增加 IL-4 分泌。黄芩、赤芍等清热药具有免疫抑制作用^[9]。连翘醇可促进特异性抗体形成、增强细胞吞噬功能以及对抗组胺等炎症物质;连翘酯苷可显著降低短暂性脑缺血沙鼠海马 IL-1 β 、TNF- α 水平,连翘酯苷 A 可以通过基因和蛋白水平抑制 LPS 诱导的鸡血中 IL-17 和 IL-6 mRNA 表达量和蛋白含量的升高,起到免疫调节作用,达到抗炎效应^[10]。土大黄化学成分主要包括白藜芦醇、大黄素及大黄酚,白藜芦醇双向调节人体免疫细胞 CD⁴⁺、CD⁸⁺、T 细胞及 CTL 细胞等而调节免疫;大黄素及大黄酚对血管收缩均有明显的抑制作用,可缩短血液凝固时间,具有止血作用,可降低毛细血管的通透性,改善血管脆性,缩短凝血时间^[11];大黄酸通过显著下调 CD3e、CD4、CD8、CD28 和 CD69 分子在 T 细胞的表达,下调 CD19、CD28 和 CD40 在 B 细胞的表达,降低在 ConA 刺激下的 B 细胞 IL-2、IL-6 的表达以及在 LPS 刺激下的 B 细胞 IL-6、IL-10、IFN- γ 和 TNF- α 的表达,调节免疫反应^[12]。徐长卿主要活性成分有丹皮酚、多糖、苷元及黄酮、氨基酸等,徐长卿多糖

CPB-4 对 Con A 或 LPS 诱导的 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞增殖有一定抑制作用。具有抗炎、抗炎性介质、抗过敏、调节免疫的作用^[13]。金雀根保肝益肾、祛风活血、止痛通脉、清肺补气,可降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,来调节免疫^[14]。虎杖主要含有蒽醌类,其所含迷入醇(7)对补体激活的经典和旁途径都有显著的抑制活性作用,而阻断免疫过度^[15]。

4 常用部分抑制免疫中药

清热解毒药:连翘、山豆根、土茯苓、垂盆草;清热泻火药:青蒿、紫草、羚羊角、石膏;清热燥湿药:黄芩、黄连、黄柏、穿心莲、龙胆草、苦参、白鲜皮;清热明目药:决明子、青葙子、蔓荆子、密蒙花;理气药:陈皮、木香、八月札;利水化湿药:泽泻、白芥子、金钱草;祛风湿药:忍冬藤、豨莶草、昆明山海棠;化痰祛痰药:贝母、莱菔子;平肝息风药:蝉蜕、僵蚕、蜈蚣;敛汗药:五味子;软坚散结药:莪术、冬凌草、夏枯草、猫爪草、黄药子;补气药:党参、黄精;补阴药:玄参、石斛、天冬、生地黄;补阳药:杜仲;养血补血药:熟地黄、首乌、白芍、女贞子、山茱萸;活血化瘀药:丹参、丹皮、徐长卿、郁金、虎杖、接骨木、积雪草、鬼箭羽;活血散瘀药:三棱、水蛭、穿山甲、血竭;活血止痛药:没药、姜黄;化瘀止血药:茜草、蒲黄。

5 典型病案

穆某,女,13岁,2018年7月21日初诊。主诉:颜面皮肤红疹伴硬化1年。现症见:颜面双颊部皮肤红疹,呈暗红色,边缘硬化性斑块,痒,并鳞状屑,食少纳呆,便干,舌体瘦薄,少苔,脉细弱无力。多方求诊治疗,一直未见明显疗效,于2017年在北京协和医院确诊为扁平苔藓样角化病。查体:步入诊室,急性病容,心肺听诊未见异常,双下肢无水肿。病理检查:扁平苔藓样角化改变(北京协和医院)。西医诊断:扁平苔藓样角化病。中医诊断:面疮,阴虚火旺证。治法:清热养阴、调和阴阳。予抑免汤治之。方药组成:生地黄20g,连翘20g,赤芍20g,牡丹皮20g,土大黄200g,虎杖20g,徐长卿10g,黄芩10g,土黄芪15g。14剂,每天1剂。水煎,早晚分服。8月4日二诊:颜面双颊部皮肤红疹,颜色变淡,饮食开,大便正常。守上方加水牛角10g,继服14剂。8月18日三诊:颜面双颊部皮肤红疹,颜色明显变淡,脱屑处长出新皮肤,于上方继服14剂。随访2个月,皮肤颜色接近正常,嘱其注意饮食起居调摄,避免再复发。

按语:本案扁平苔藓样角化病,属较罕见类疾病,病因尚不明确。可能是某些良性病变如日光性雀斑样痣、脂溢性角化、大细胞棘皮瘤等的炎症期。治疗上可外用氟尿嘧啶霜、液氮冷冻、电灼治疗和

手术切除等。卢老认为本病可能与免疫功能失调有关,自拟抑免汤治疗,方中诸药如生地黄、连翘、牡丹皮、土大黄皆有调节免疫的作用,辨证准确,获得了很好的疗效。

综上所述,中医药对自身免疫系统疾病的治疗作用,从辨病到辨证,审症到诊断,立法到组方,方义到个药,宏观到微观,皆与现代研究结果相互印证。发病机制研究和单味药理研究为组方的疗效发挥提供了理论依据。但由于中药复方成分复杂,如何通过科学方法证实中药的作用机制及靶点,尚需大量实验研究结果支持。

参考文献

- [1] 扈煜. Tc17、Th22、Treg/Th17 细胞亚群在 ITP 发病中的意义及机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [2] 苑伟,杨慧,傅颖珊. 中药对调节性 T 细胞免疫调节功能的研究进展[J]. 中成药,2014,36(5):1041-1044.
- [3] 刘心娟. 系统性硬化症患者外周血调节性 T 细胞在 Treg/Th17 细胞关系失衡中的作用及 FK506 对其影响的研究[D]. 北京:北京协和医学院,2012.
- [4] 苗明三,方晓艳. 怀地黄多糖免疫兴奋作用的实验研究[J]. 中国中医药科技,2002,9(3):159-160.
- [5] 王志江,魏国栋,马思缙. 地黄多糖的化学和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(16):231-235.
- [6] 解欣然,刘欣,张蕾,等. 丹皮酚对 IL-17A 诱导角质形成细胞增殖和细胞因子的影响[C]//中华医学学会微生物学与免疫学分会. 中华医学学会 2014 全国微生物与免疫学学术年会论文汇编. 成都:中华医药学会微生物学与免疫学会,2014:175.
- [7] 华东,吴明媛,于晓红,等. 赤芍总苷对荷瘤鼠细胞免疫功能的影响[J]. 实用中医内科杂志,2004,32(1):47-48.
- [8] 许惠玉,华东,于晓红,等. 赤芍总苷对荷瘤鼠体内 IL-10、IL-12、TGF- β 1 分泌及细胞免疫功能的影响[J]. 齐齐哈尔医学院院报,2009,30(22):2737-2739.
- [9] 张艳. 黄芩苷和黄芩素的抗炎和免疫调控作用研究[D]. 上海:第二军医大学,2012.
- [10] 吴国友. 连翘药理作用研究进展[J]. 中医学报,2013,28(10):1508-1509.
- [11] 张燕,李治建,夏木西努尔·肖盖提,等. 土大黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床,2012,28(3):173-176.
- [12] 张红阳,李波,钟国跃,等. 土大黄提取物及其有效成分药理活性研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(2):240-246.
- [13] 郭建,孙秀梅,张兆旺. 徐长卿的现代化学药理研究与临床应用近况[J]. 黑龙江中医药,2004,1(2):45-47.
- [14] 乔丽君,汪悦,周腊梅,等. 金雀根对类风湿性关节炎动物模型免疫调节作用的研究[J]. 免疫学杂志,2009,25(6):656-660.
- [15] 沈路路,卢燕,程志红,等. 虎杖的抗补体活性蒽醌类成分及其作用靶点[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(12):85-87.

(收稿日期:2020-02-25)