

· 临床经验 ·

路志正国医大师采用健脾宣肺法治疗嗜酸性肉芽肿性多血管炎神经系统损害的经验

焦 娟

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一种可累及全身多个系统的自身免疫性疾病,主要表现为外周血及组织中嗜酸粒细胞增多、浸润及中小血管的坏死性肉芽肿性炎症,属于抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性系统性血管炎^[1]。我国患者中年起病最常见,与其他血管炎不同,EGPA最易累及呼吸道和肺,绝大多数患者首发症状即为哮喘和鼻炎—鼻窦炎症。据报道,绝大多数患者有哮喘样发作,85%的患者有肺受累,包括肺部移动阴影和肺泡出血等^[2]。

神经系统损害是ANCA相关性血管炎常见的合并症,多为周围神经损伤,表现为多神经炎和多发性单神经炎^[3],属中医学“痹证”“痿证”范畴。早期应用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗提高疾病缓解率和患者生存率,但对于周围神经受损出现的感觉异常、肌无力、肌萎缩等症状,疗效往往欠佳^[3,4]。笔者有幸跟随路志正老师学习,观路老治此疑难病的思路,总结路老采用健脾宣肺法治疗EGPA神经系统损害诊治的经验。

1 脾肺气虚、风邪夹杂其他邪气反复侵袭是EGPA神经系统损害的主要病因病机

1.1 脾健肺旺,则卫气化源充足、转输有序 路老认为本病起于脾肺气虚,卫气失守。卫气有温分肉,肥腠理,充皮肤,司开阖的作用,与脾、肺有着密切的关系。脾为后天之本,脾健则水谷之精得以化生和转输,使卫气化生有源;脾为肺之母,脾健则肺旺,卫气赖肺之宣发功能而发挥其正常的生理作用。故脾健肺旺,则卫气化源充足、转输有序;如脾虚则母病及子,如《内外伤辨惑论》中云:“脾胃一虚,肺气先绝”^[5]。

1.2 脾肺气虚,藩篱不固,风邪夹杂其他邪气

反复侵袭致EGPA发病 与过敏性支气管炎、过敏性哮喘多为儿童、青少年起病不同,EGPA好发于中年,常常起病隐匿,多数患者在爆发前有反复鼻塞、咳嗽、哮喘的前驱症状。人到中年,心力过劳加之饮食不节、起居失常等原因常导致脾胃虚弱、气血生化乏源、土不生金、卫虚失防、藩篱失守,则人体易被六淫邪气侵袭。风为百病之长,常与寒、热、暑、湿、燥之邪杂合而致,外邪经口鼻、皮肤伤人,常表现为EGPA相关的过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性哮喘或荨麻疹样皮肤损伤,出现反复的鼻塞、流涕、咽痒、咳嗽、喘息、皮疹,严重者肺内可出现游走性阴影。病程日久,子母俱虚,气机失调,肺气闭阻,宣降失司,呼吸不利,则咳嗽、胸憋、喘满,咳逆上气。可见,脾肺气虚,则卫气不足,皮肤失和,腠理不固,外邪反复侵袭人体而致病。

1.3 脾肺气虚,宣发失司,肌肤失荣,气血痹阻,发生EGPA神经系统损害 肺主治节,朝百脉,合皮毛,周身百脉气血均经于肺,通过肺的宣发运动,布化精气,散至全身,发挥温养脏腑、肌肉、皮毛的作用。倘若脾胃虚弱,除可导致卫气化源不足,正虚邪恋,外邪反复稽留;还可导致肺金宣发无力,机体失于温养,从而肌肤失荣,气血运行痹阻,出现肌肤麻木不仁,肢体冰冷或烧灼样疼痛,四肢痿软无力,肌肉萎缩和站立不稳等EGPA累及周围神经系统的多神经炎和多发性单神经炎临床表现。

2 气虚、津亏、血瘀是EGPA神经系统损害的关键病理因素 脾肺气虚是本病发生的内在因素,脾虚水谷精微生化乏源,则血少津亏;脾虚运化无力,肺虚宣发无力,则生湿、生痰;血为气之母,气为血之帅,血少则气虚,气虚则血行无力,瘀阻脉络;气虚、血少、湿阻、痰凝、血瘀,均会致气机郁滞。因此,脾胃损伤,后天失养不仅可以导致脏腑百脉失养,还会出现血少、津亏、湿阻、痰凝、血瘀、气滞等情况。路老认为,其中,EGPA神经系统损害与气虚、津亏、血瘀的关系最为密切。

EGPA起病于脾肺气虚,肺主皮毛、开窍于鼻,

作者单位:中国中医科学院广安门医院风湿病科(北京 100053)

Tel: 010-88001672, E-mail: jiao.juan@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210510.074

风邪夹杂其他邪气反复侵袭,肺气郁闭,则见诸般呼吸症状;邪气郁而化热,熏于皮毛,则见发热。外邪侵袭以风邪为主,风性善行数变,病情进展常常十分迅速,卫气不足,邪气稽留为毒,毒邪弥漫三焦、痹阻经络、气血错乱、升降失常,发于脏腑,则出现恶心呕吐、喘憋气促;发于经络,则出现四肢肿胀疼痛、肢体麻木震颤;久蕴成毒,毒瘀互结而化火,蒸腾营血,常有热入营血的临床表现,如皮肤斑疹隐隐、发热,甚至咯血、呕血、尿血等急危重症。脾胃虚弱,则肺之气津亏虚,唐容川云:“土之生金,全在津液以滋之”^[6],加之热毒耗气伤津,煎熬阴血而搏结成瘀,故而,在疾病活动期过后,常形成“痿证”,出现咳声低微,咳吐浊唾涎沫,精神萎靡,心悸气喘,口干口渴,肌肤麻木不仁或瘙痒,四末不温,肢体颤动,周身无力,肌肉萎缩等症状。

3 “持重中央,运达四旁”,健脾宣肺治疗 EGPA 神经系统损害 路老治疗风湿病,十分注重脾胃的调理,推崇“脾为孤藏,中央土以灌四傍”(《素问·玉机真藏论》),认为脾胃位于中焦,可交通上下左右而统摄四旁,脾胃强健,则气血充足,他脏虽病亦可调制之;反之,脾胃一病则余脏皆病,胃气衰败,则百药难施。故路老治疗疑难杂症多从脾胃入手,充分调动机体自身向愈能力,即“持重中央,运达四旁”,这正是《黄帝内经太素》:“寒暑内适六腑,则中和谷化,贼风邪痹无由起也”。

在 EGPA 神经系统损害的治疗上,路老提倡采用健脾宣肺法。“健”即健运之意,“宣”即宣通之意。“脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱”,脾居中焦,为后天之本,脾气健运,则生化源源无穷,输布水谷精微,荣养四肢与肌肉;而培土又可生金,助肺之宣发,起到提壶揭盖的作用。肺居上焦,为水之上源,外邪侵害,内湿上泛,必致肺气壅郁,戕害上源,通过宣通肺气,开通水津运化之源,使三焦气机和水津的上下运行通畅,则湿祛气通,布散精微物质于四肢百骸;且补肺亦可扶土,促进脾胃升降功能恢复。

4 病案举隅 张某某,男,55岁,2019年11月7日初诊,因“反复鼻塞、咳嗽2年半,左下肢麻木胀痛、视野缺损伴发热2年,困倦乏力3月余”前来就诊。患者于2年半前出现反复咳嗽,鼻塞、流涕,诊为“哮喘”“过敏性鼻炎”“鼻息肉”,行“鼻息肉切除术”。2年前出现左腿麻木,按“腰椎间盘突出脱出症”对症治疗,症状逐渐加重,左下肢至左足胀痛,伴高热,查白细胞 $27.8 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞百分比65.3%,嗜酸性粒细胞绝对

值 $18.1 \times 10^9/L$,总免疫球蛋白E1847 IU/mL,高敏C反应蛋白(high-sensitive C reactive protein, hs-CRP)155.96 mg/L,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)79 mm/L,抗核抗体:核膜型1:100(阳性),ANCA髓过氧化物酶(+++),肺高分辨CT提示双肺间质性改变,予中等量甲强龙及对症治疗,热退,却出现双下肢麻木疼痛、双足无法背屈,无法站立,以及右眼上1/2视野遮挡,遂于北京协和医院住院诊治,经系统检查,确诊为“嗜酸性肉芽肿性血管炎,周围神经系统受累、视网膜分支动脉阻塞、多发静脉血栓、间质性肺病、支气管哮喘、过敏性鼻炎”,予甲强龙1g静脉滴注 $\times 3$ 天冲击治疗2次,丙种球蛋白10g静脉滴注5天,环磷酰胺+环孢素+华法令口服,及对症处理,病情得到控制,复查白细胞 $8.7 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0 \times 10^9/L$,hs-CRP 3.17 mg/L,ESR 15 mm/L后出院。此后坚持定期复查、遵医嘱撤减甲泼尼龙用量,同时坚持服用环孢素+华法令。3个月前甲泼尼龙减量至12mg每日晨起顿服,出现嗜睡困乏,逐渐加重,前来就诊。刻下:困倦乏力,频繁哈欠流泪,四肢无力,周身不适,双小腿及足部凉麻,双手颤动,平衡感差,闭目难立,晨起双下肢痉挛,四末不温;偶咳嗽、有少量白黏痰,口苦口渴,喜热饮,畏风寒,自汗气短,偶有盗汗,时有心悸头晕和皮肤瘙痒,性急易怒,纳差胃胀,食后加重,入睡困难,眠浅易醒,大便易脱肛,1~2次/日、质黏,小便黄。既往过敏性鼻炎10年;类固醇糖尿病2年;2年曾患肺部混合感染(耶氏肺孢子菌、巨细胞病毒感染、细菌感染),已治愈。体格检查:形体偏胖,双手鱼际和双小腿、足部肌肉萎缩。舌暗,体胖大,苔白腻,中有裂纹;脉左寸微,关尺沉濡无力,右寸小滑,关尺沉濡而弱。此为脾肾两虚影响肺心肝诸脏,治宜先清宣肺气和胃,涤痰以治标。处方:太子参12g 南沙参15g 厚朴花12g 炒杏仁9g,炒薏苡仁30g 枇杷叶12g 黛蛤散6g 前胡9g 僵蚕8g 川贝8g 生谷芽18g 生麦芽18g 炒神曲12g 鸡内金10g 陈皮6g 炙甘草6g 生姜1片。21剂,每日1剂,水煎早、晚分服。全蝎8g 蜈蚣4条 琥珀3g 磁石6g,装胶囊,0.3g/粒,每次3粒,每日2次。

2019年11月28日二诊:脱肛好转,咳嗽已愈,手凉和双小腿及足部凉麻减轻、平衡感好转,口干口渴消失。仍困倦乏力,频繁哈欠,流泪,气短,时有头晕,偶有黄涕,渴喜热饮,双手颤动,双下肢

偶有痉挛，双足仍不温，畏风寒，自汗，盗汗，急躁，纳呆，胃胀，入睡困难，大便 1~2 次/日，伴排便不尽感，小便调。舌暗，胖大，苔薄腻，舌中有裂纹；脉沉细小滑。实验室检查：嗜酸性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞绝对值、hs-CRP 及 ESR 均未见异常。治予宽胸降逆，温胆和胃。处方：西洋参 8 g 麦冬 12 g 石斛 12 g 五味子 3 g 南沙参 12 g 枇杷叶 12 g 炒杏仁 9 g 炒薏苡仁 30 g 厚朴花 12 g 紫菀 10 g 生谷芽 20 g 生麦芽 20 g 炒神曲 12 g 生龙骨 30 g 生牡蛎 30 g 陈皮 6 g 生姜 1 片。21 剂，每日 1 剂，水煎早、晚分服。全蝎 10 g 蜈蚣 4 条 琥珀 6 g 磁石 12 g。装胶囊，0.3 g/粒，每次 3 粒，每日 2 次。

2020 年 1 月 16 日三诊：服上方 30 余剂，已无手冷，双小腿及足部凉麻大减，双手鱼际肌肉萎缩改善，左小腿仍有抽掣感，睡眠、食欲、脱肛均有改善，纳后偶不消化，口气重，大便不尽感，自汗出，易感冒，约 1~2 个月即外感 1 次，小便调，易急躁。舌淡嫩，边齿痕，苔薄白干，舌中有裂纹；脉濡数。甲泼尼龙减量至 10 mg 每日晨起顿服。实验室检查：嗜酸性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞绝对值、hs-CRP 及 ESR 均未见异常。处方：太子参 12 g 生黄芪 15 g 炙黄芪 15 g 炒白术 15 g 升麻 6 g 柴胡 6 g 当归 12 g 炒神曲 12 g 麦芽 12 g 山楂 12 g 陈皮 8 g 炒薏苡仁 30 g 茯苓 15 g 炙甘草 6 g 生姜 1 片 大枣 2 枚。14 剂。全蝎 10 g，蜈蚣 4 条，琥珀 6 g，磁石 12 g，装胶囊，0.3 g/粒，每次 3 粒，每日 2 次。路老见患者病情稍有好转，但年高久病，非短期所能愈，遂嘱其放下心来，缓缓调治，更宜戒怒，悦情志为佳。2020 年 4 月，随访患者诉坚持服用三诊方药 3 个月，症状进一步减轻，甲泼尼龙顺利撤减至 8 mg 每日晨起顿服。

本例 EGPA 患者，发病前罹患过敏性鼻炎已 10 年，首发症状为鼻塞、咳嗽。起病之初即迅速累及多系统，经 2 次糖皮质激素冲击治疗和大剂量免疫抑制剂治疗后，病情趋于稳定已 1 年有余，合并周围神经系统损伤已有 2 年未愈。目前偶有咳嗽、有少量白黏痰，精神萎靡，困倦乏力，口渴喜温饮，双下肢凉麻，双手颤动，四末不温，肌肉萎缩为主症，为“痿证”；此外，脾虚运化无力，痰湿内生，见纳差胃胀，食后加重，大便黏滞不畅；中气不足下陷，则易脱肛；气阴两虚，无以养神，则入睡困难，眠浅易醒。路老首诊先治以宣肺祛痰、和胃消食、兼以活血通络，药性甘凉清润，

旨在恢复肺之宣发、胃之受纳之职。药用太子参、南沙参益气生津而不助热；枇杷叶、前胡一收一散以助肺复宣降之能；杏仁、薏苡仁祛中、上二焦之痰湿，川贝润燥养阴化痰，黛蛤散清痰热，僵蚕化痰、为又风药、取风能胜湿之意；厚朴花、陈皮行气；炒神曲、鸡内金消导以助运化；生谷、麦芽生发肝气，疏木以培土；甘草调和诸药。胶囊剂小量服用以全蝎、蜈蚣活血通痹，琥珀活血利尿、镇静安神，磁石纳气平喘、镇静安神。二诊诸症有所好转，咳嗽、口干口苦已愈，小便转清，痰热已祛，食欲改善，则减黛蛤散、川贝、僵蚕、鸡内金，以西洋参、麦冬、石斛、五味子易太子参加大补气生津之力；胶囊剂继予活血通络、潜镇安神。三诊转以补中益气汤以健运脾气治本，炒薏苡仁、茯苓、炒神曲、炒麦芽、炒山楂祛湿消食，如此调理，又 3 个月。前后共用 5 个月，患者肢体凉麻感、肌无力、困倦疲乏明显减轻，双手鱼际肌肉萎缩改善，整体症状明显减轻，生活质量得以提高，糖皮质激素得以顺利撤减。

5 结语 EGPA 在中医学中尚无统一的诊断和辨证分型。路老在梳理本病病因病机基础上，治以健脾宣肺以滋中焦之化源、畅上焦之水源，用药清凉甘润，注意顾护津液、活血通络，使血脉充盈流畅、肌肤充养润泽。同时，健脾宣肺法也是润燥之法，同样适用于干燥综合征等其他风湿病合并神经系统损伤的治疗。综上，始终以顾护脾胃为本是路老治疗疑难杂症的特色，健脾宣肺法为风湿病合并神经系统损伤提供了值得借鉴的诊治思路。

利益冲突：本文作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 林燕凤, 张英秀, 付朝丽, 等. 2018 年嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范专家共识解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 35 (5): 437-439.
- [2] 王芊霖. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者临床特征及生存分析 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2018.
- [3] 林森, 张文. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎神经损害的病理和临床特点 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7 (3): 282-286.
- [4] 赵海燕, 刘向一, 孙阿萍, 等. 变应性肉芽肿性血管炎 14 例临床表现及周围神经损害 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35 (1): 14-17.
- [5] 金·李东垣撰. 李一明整理. 内外伤辨惑论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 14-15.
- [6] 清·唐宗海撰. 魏武英, 李俊整理. 血证论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 13.

(收稿: 2020-07-17 在线: 2021-06-09)

责任编辑: 汤 静