

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.14.016

# 从“正虚积损”论治多系统萎缩

赵迪<sup>1,2</sup>, 陈志刚<sup>2✉</sup>, 薛静<sup>1</sup>, 王丽晔<sup>3</sup>, 李楠楠<sup>2</sup>, 赵倩煜<sup>1</sup>, 王焱<sup>1</sup>, 张新宁<sup>1</sup>, 郭冰玉<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 北京市回民医院

**[摘要]** 多系统萎缩是一种神经变性病, 提出“正虚积损”是多系统萎缩的核心病机, 具有“虚-积-损”递进的病理过程。元气亏虚, 气血不足, 痰瘀内生, 极化成毒, 损伤脑之结构和功能, 缠绵难愈。治疗当以扶正去积、救损复机为治则, 以还少丹和地黄饮子为基础方, 并根据痰、瘀、毒程度的不同加减用药。本病形气虚损日久, 需坚持服药, 注重调摄, 方有改善。

**[关键词]** 多系统萎缩; 正虚积损; 脑髓; 还少丹; 地黄饮子

多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 是一种神经变性病, 主要表现为运动障碍、共济失调、构音障碍、体位性低血压、吞咽困难、认知下降、快速眼动睡眠行为障碍、泌汗障碍、尿失禁、尿潴留、男性勃起障碍等, 多见于中老年人, 起病隐匿, 呈慢性持续进行性发展<sup>[1-2]</sup>。在患者少突胶质细胞中可发现  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -syn) 的异常聚集, 被认为是导致神经元死亡的关键因素<sup>[1]</sup>。目前 MSA 尚无特异性治疗方法, 仅以对症治疗为主, 预后不良。根据 MSA 临床症状的不同, 可分属于中医学“暗瘕”“颤振”“痿证”“骨摇 (骨繇)”等范畴。中医对 MSA 的认识不一, 病机或为肾精亏虚, 或为肝肾阴虚<sup>[3]</sup>。有学者<sup>[4]</sup>认为, 肝脾肾亏虚贯穿整个病程: 初期以脏腑亏虚多见, 而在末期痰瘀是重要的病理因素。另有学者<sup>[5]</sup>认为, 脏腑元气亏虚为本, 痰瘀为标, 虚实夹杂贯穿始终。因此, 治疗常以补肾滋肝健脾、填精益气温阳为主<sup>[6-7]</sup>。在临证基础上, 我们结合现代医学理论, 提出“正虚积损”是 MSA 的核心病机, 认为虚证贯穿病程始终, 因正虚而病, 正虚酿积, 积邪内生, 损形伤气。本文旨在通过从“正虚积损”角度探讨 MSA 的中医辨治, 为临床诊治提供思路。

## 1 正虚积损理论的历史渊源与现代发展

孙一奎在《赤水玄珠》中论述了由虚至损的

过程, 认为“虚是气血不足, 怯是不能任劳, 损是五脏亏损, 由虚至怯至损, 皆自渐而深”, 表明“损”是“虚”的发展结局, 通常由长期迁延不治所致。但在病变过程中, 随着正气亏虚, 气滞血瘀, 可有积聚随生, 正如《杂病源流犀烛》言: “壮盛之人, 必无积聚。必其人正气不足, 邪气留着, 而后患此”, 积聚的出现推动由虚而损快速进展。精元亏损与大积大聚并见, 治疗上极为棘手。李中梓在《医宗必读》中根据元气盛衰与邪气轻重将积聚分为三期, 指出“初者, ……任受攻; 中者, 任受且攻且补; 末者, ……则任受补”。历代医家攻实注重化痰祛瘀, 补虚注重益肾健脾<sup>[8]</sup>。当代医家对“虚劳”“积聚”理论有所发挥。王永炎提出“正衰积损, 邪积成毒”<sup>[9]</sup>, 指出正气无力, 而邪气留积。二者相互牵累, 使正益虚而邪益甚。病情迁延, 痰、瘀等邪羁留日久, 酿生毒邪, 被认为是正虚无力祛邪的必然趋势。王永炎同时指出, 这种因生理或病理产物不能排出而产生的毒邪, 具有秽浊性、广泛性、酷烈性的特点, 加剧了功能失调<sup>[9]</sup>。

## 2 多系统萎缩的核心病机及其内在病机演变

MSA 常见于中老年患者, 多由先天禀赋不足, 或后天劳倦过用而起病, 正虚是本病的发病基础。前期研究<sup>[10]</sup>发现, 本病寒多热少; 证候分布以肾虚为主, 而痰瘀等实邪亦多见。临床病性多属虚实夹杂。现代研究<sup>[1]</sup>发现, 正常的  $\alpha$ -syn 在突触囊泡运输中发挥着重要作用, 而异常折叠聚集为病理性

**基金项目:** 中央高校基本科研业务费专项资金 (2020-JYB-ZDGG-119)

✉ 通讯作者: chenzhigang64@126.com, (010) 67689776

$\alpha$ -syn。我们认为,病理性  $\alpha$ -syn 具有酷烈性、广泛性、体内传播性、自损性等性质,故可认为其为“毒”,其超过自身清除能力后可导致神经元功能障碍和死亡,随着病理性  $\alpha$ -syn 的扩散,病情也在逐步进展,并致死亡。

我们提出从“正虚积损”这一核心病机论治 MSA,概括了 MSA “虚-积-损”这一递进的病理过程。正虚为年老脏腑真元亏虚,主要为脾肾亏虚;积损是指在长时间正气亏虚的积累基础上,虚气留滞,痰浊内生,血络瘀阻,极化成毒,而致形气损伤。三者呈累积递进关系,使正气逐渐亏虚而积损难复。不足即虚,积源于虚;积加剧损,退化即损,久积复损是病情发展的必然结果。详察虚损所在,一者损其气,即脑气、脑神;二者损其形,即脑窍、脑髓。《景岳全书》曰“凡虚损之由,……故或先伤其气,气伤必及于精,或先伤其精,精伤必及于气”,精即形,点明了虚损伤及形气,且形与气递相损害的关系。

综上,我们认为,MSA 属“脑髓病”,病理因素为痰、瘀、毒,病位主要在脑髓,伤及脑髓、脑神、脑气、脑窍,与肝、脾、肾关系密切,且与肺、心相关。初在正虚,由年老体衰元阴元阳亏虚而起病;末在积损,终至阳气虚颓、诸窍不利、髓减脑消、神机失用。

### 2.1 阳气虚颓

《素问·阴阳应象大论篇》言“清阳出上窍”,脏腑之清阳上溢清窍,合为脑气,脑气赖脏腑精气充养。肾气虚则不能化生精髓上营脑髓;脾气虚则运化失司,水谷精微不能上荣于脑;心肺气虚则无以推动血液上布于脑;肝气疏泄异常则升发不能。若后天劳倦过用,损伤脏腑,则脑中阳气虚颓而失于稳定,故易头晕黑矇,甚为晕厥。

### 2.2 诸窍不利

《医学原始》云“人之一身,五脏藏于内,为之生长之具,五官居于身上,为知觉之具。”脑气受脏腑精气充养,与五脏诸窍功能关系密切。精气受损,脑气不能灌注头面诸窍,则有清窍“知觉”异常。如肺气不能充于脑,则嗅觉异常。《医林改错·辨语言謇涩非痰火》曰“舌,……内通脑气,……气之往来,使舌动转能言。”《医林改错·脑髓说》云“脑气虚,……脑气与耳窍之气不接,故耳虚聋。”心肾之精气不能上荣,脑气虚则有言语不利、吞咽困难、耳鸣、耳聋等表现;浊

窍亦受影响,可见尿失禁或尿潴留、排便无力。营卫之气生成运行与肺脾肾相关,若三脏虚损,营卫失调,玄府开阖失司,亦见有泌汗异常、寒温适应障碍。

### 2.3 髓减脑消

脑髓依赖于气血及水谷精微充养,肾精化生。元精亏虚,不能上荣于脑,脑髓不充,加之痰瘀毒邪损伤脑髓,使得髓减脑消。《灵枢·海论》曰:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”;《素问·脉要精微论篇》曰“腰者肾之府,转摇不能,肾将惫矣”,提示肾中元精亏虚则肢体僵硬不利、平衡感差、眩晕、腰膝酸软、肢体羸弱无力、倦怠喜卧。

### 2.4 神机失用

脑为元神之府,脏腑精气衰败,五神脏功能受损,脑失统御,元神不定,故有噩梦、焦虑、抑郁等表现;髓空日久,神机失用,灵机不运,多有智力下降、健忘等认知损害。一旦神机失用,脏腑官窍俱为受损,则病情危笃。

## 3 正虚积损理论在多系统萎缩治疗中的应用

MSA 以脑髓消减不用为主,责之脾肾虚损,兼有痰瘀毒邪积痼于内。其核心病机为正虚积损,故治疗当救损复机,扶正去积。患者初起正虚,尔后正益虚而渐生积邪,终末期正虚损极而积邪极盛。初起正虚时,前驱症状表现为性功能障碍、二便失司或快速眼动睡眠行为障碍等,常因轻视或误诊而贻误病机。待病情进展到 MSA 时,已积重难返。本病隐匿起病,故“治未病”较为困难。患者来诊时多有痰瘀毒胶结于内,但正气已虚,真元已损,故首以扶正救损为要。实邪因正虚而生,补虚所以泻实。《素问·六元正纪大论篇》言“大积大聚,其可犯也,衰其大半而止,过者死”,提示攻伐之药不可过用,且去积解毒时,宜选用兼有扶正功效的药物,如远志、石菖蒲、何首乌等,使攻邪不伤正,且扶正不恋邪。本病预后极差,治疗目的在于扶正以缓损,而难于根除积邪,故治疗上总以扶正补虚为主,泻实去积为辅。肾虚为主则温肾填精,益髓健脑;脾虚为主则运脾温肾,益气健脑。在扶正补虚的基础上,根据痰、瘀、毒程度的不同,酌予开窍化痰、逐瘀通络、化积祛毒之品。患者病程日久,不耐攻伐,纵有实邪,亦宜缓缓图之。同时配合站桩、打坐等功法以积精全神。

临床可用还少丹和地黄饮子为基础方加减, 两方合用, 宗张仲景治疗虚劳病以甘温扶阳与补益脾肾为大法, 仿叶天士治疗虚损证候善用血肉有情之品, 配以柔剂阳药填精补髓, 有扶正救损之功。酌加远志、黄芩、姜黄祛毒邪, 加石菖蒲、川贝母祛痰浊, 加鬼箭羽、三七、大黄除瘀血。前期研究<sup>[11-12]</sup>发现, 两方加减治疗可改善非运动症状, 延缓病情进展。随症加减, 肢体震颤僵直加木瓜、炒僵蚕、龟甲; 行走摇摆, 足不任身加牛膝; 乏力喜卧者甚或体位性低血压者加红参、黄芪、鹿茸, 或增加附子、肉桂用量; 头晕加蒺藜; 失眠或快动眼睡眠期行为障碍加灵芝、茯神、夜交藤; 尿频、尿失禁加金樱子、锁阳; 排便困难加肉苁蓉、麻子仁。现代研究表明, 地黄饮子可减轻神经炎症反应<sup>[13]</sup>; 还少丹可拮抗活性氧的损害<sup>[14]</sup>, 以保护神经细胞。加减方中何首乌可减低  $\alpha$ -syn 蛋白过表达和聚集, 并通过泛素-蛋白酶系统促进其降解<sup>[15]</sup>; 淫羊藿中淫羊藿苷可抑制  $\alpha$ -syn 的表达<sup>[16]</sup>。此外, 黄芩、白芍、姜黄、远志均可减轻  $\alpha$ -syn 毒性损伤<sup>[17]</sup>。

#### 4 验案举隅

患者, 女, 58 岁, 2019 年 10 月 10 日初诊。主诉: 吞咽困难、尿频尿急 3 年, 行走困难 2 年半。患者 2017 年查核磁示桥脑“十”字征改变, 正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 示: 双侧小脑半球萎缩, 葡萄糖代谢减低, 右侧尾状核头部及双侧壳核多巴胺转运蛋白分布减低; 诊断为“多系统萎缩可能性大”, 予西医常规治疗 (具体不详) 后未见明显改善, 病情仍进行性加重。2019 年 1 月查残余尿超声 135 ml。刻诊: 患者行动迟缓、步幅小, 左下肢拖曳, 头昏胸闷, 言謇声低, 偶呛咳, 耳鸣, 畏寒兼畏热, 自汗, 情绪低落, 纳少, 寐差, 30~60 min 才能入睡, 存在梦境演绎行为, 小便频急, 大便排便无力、质可、日 1 次; 脉沉细弱, 舌淡红、苔薄白。统一多系统萎缩评估量表 (UMSARS)<sup>[18]</sup>: 51 分; 多系统萎缩非运动症状量表 (MSA-NMSS)<sup>[19]</sup>: 59 分。西医诊断: 多系统萎缩可能性大; 中医诊断: 脑髓病 (正虚积损证)。处方: 鹿角片 30 g, 淫羊藿 15 g, 桂枝 12 g, 赤芍 12 g, 熟地黄 12 g, 炙何首乌 10 g, 肉苁蓉 30 g, 巴戟天 15 g, 天麻 15 g, 楮实子 18 g, 菟丝子 30 g, 金樱子 30 g, 锁阳 30 g, 黄芪 30 g, 党

参 30 g, 黄精 20 g, 刺五加 30 g, 枳壳 18 g, 葛根 20 g, 姜黄 15 g, 肉桂 4 g, 灵芝 10 g, 石菖蒲 15 g。21 剂, 中药颗粒剂由北京康仁堂药业有限公司生产, 温水冲服, 每日 1 剂, 早晚分服。并嘱日常练习太极拳、站桩、打坐。

2019 年 11 月 2 日二诊: 胸闷喘憋、情绪低落改善, 行走较前改善, 近 1 周偶有全身酸麻感, 自觉上腹部忽冷忽热, 心悸; 脉沉细弱, 舌淡红、苔薄白。首诊方黄芪加量至 45 g, 加远志 15 g。28 剂中药颗粒剂, 服法同上。

2019 年 12 月 1 日三诊: 偶伴有视物重影, 剑突下至脐周酸痛, 痰多, 情绪低落, 易急躁, 余症较前改善; 脉沉细弱, 舌淡红、苔薄白。处方以二诊方去桂枝、姜黄、枳壳, 加郁金 12 g、合欢皮 12 g、贯叶金丝桃 6 g。28 剂中药颗粒剂, 服法同上。

2019 年 12 月 28 日四诊: 疲乏、喘憋明显改善, 言语缓慢, 腰痛, 大便日行 2 或 3 次、质可, 余症见轻; 脉细弱, 舌质略暗红、苔薄白。UMSARS: 51 分; MSA-NMSS: 54 分。处方以三诊方去葛根, 鹿角片增量至 45 g, 肉苁蓉减量至 20 g, 加炮附片 6 g、蛇床子 12 g、牡丹皮 15 g。28 剂中药颗粒剂, 服法同上。

2020 年 1 月 25 日五诊: 喘憋、情绪、睡眠好转, 身躯挺直, 拘急感减弱, 时有疲劳感, 行走稍困难, 小便频急改善, 大便日 1 次、质可、排便无力; 脉细弱, 舌淡红、苔薄白。处方以四诊方去炮附片、郁金, 加生地黄 20 g、忍冬藤 15 g、小茴香 5 g。84 剂中药颗粒剂, 服法同上。

3 个月后随访诉躯干僵、麻、痛减轻, 精神状态明显改善。UMSARS: 46 分; MSA-NMSS: 48 分。嘱规律复诊。

按语: 该患者证属正虚积损, 病位在脑, 损及五脏。方中鹿角片走督脉, 合淫羊藿、肉苁蓉、巴戟天、肉桂温阳健脑; 楮实子、熟地黄、何首乌、黄精滋阴填髓; 菟丝子阴阳并补, 同金樱子、锁阳共用以固涩小便。灵芝养心安神; 黄芪、党参、刺五加、枳壳健脾补肺益气; 天麻入肝经, 合葛根止晕定眩; 桂枝伍赤芍可调营卫; 赤芍、姜黄联用可活血祛瘀; 石菖蒲开窍化痰; 何首乌、淫羊藿、姜黄还可去毒邪。诸药共用, 调补五脏, 兼化痰瘀毒。服药后胸闷、情绪、行走稍好。二诊周身酸麻伴上腹部寒热感, 属阴阳交感异常, 故加远志交通心肾。三诊患者气郁痰阻, 有化火之势, 故去性温

之品,加郁金、合欢皮、贯叶金丝桃疏肝解郁。四诊复测 UMSARS 评分未增长,示病情得到控制;MSA-NMSS 评分减少 5 分,提示非运动症状有所改善。现疲乏、喘憋明显改善,大便稍利,腰痛,故肉苁蓉减量,加予炮附片、蛇床子温阳止痛,牡丹皮清凉反佐。五诊患者肾阳渐长,肾阴仍亏,去炮附片、郁金,改用小茴香温中,加生地黄、忍冬藤养阴通络。随诊时患者 UMSARS、MSA-NMSS 评分明显降低,提示治疗有效。先后五诊,攻补兼进,正如吴谦《医宗金鉴》所说“屡攻屡补,以平为期”。本病正虚邪实,胶痼难复,需坚持服药,配合调摄,方可收效。

### 参考文献

- [1] KRISMER F, WENNING GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(4): 232-243.
- [2] 冉维正,王栗实,张新宁,等.多系统萎缩患者认知功能评估及影响因素分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2019,26(3): 167-171.
- [3] 王栗实,陈路,江墨,等.多系统萎缩证候分析及中医药治疗进展[J].北京中医药,2016,35(12): 1180-1184.
- [4] 张沛然,郭改会,张子义,等.多系统萎缩中医证候分型及分布演变规律[J].中华中医药杂志,2014,29(11): 3581-3583.
- [5] 宋春侠,郭改会,王国相,等.多系统萎缩的证候研究思路[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(4): 278-279.
- [6] 司维.周绍华益气温阳法治疗多系统萎缩经验总结[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6): 669-671.
- [7] 张沛然,郭改会,顾卫红,等.益髓汤为主的综合方案治疗多系统萎缩疗效分析[J].中国中药杂志,2014, 39(15): 2968-2971.
- [8] 夏洁楠.中医虚劳理论研究[D].北京:中国中医科学院,2015.
- [9] 常富业,王永炎.中风病毒邪论[J].北京中医药大学学报,2004,27(1): 3-6.
- [10] 王栗实,陈路,王焱,等.多系统萎缩患者的证候规律(167例)[J].世界中医药,2017,12(11): 2827-2830, 2834.
- [11] 王栗实,张昕洋,张新宁,等.温肾健脑经验方治疗多系统萎缩的临床疗效观察[J].中华中医药杂志,2017,32(5): 2005-2010.
- [12] 田文杨,冉维正,张新宁,等.温肾健脑方治疗多系统萎缩 40 例[J].环球中医药,2020,13(3): 423-427.
- [13] 宋琳,白晓蕾,朴钟源,等.地黄饮子对 APP/PS1 小鼠 IL-1、TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B p65 的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(1): 187-190+225-226.
- [14] 谭峰.还少丹对老龄大鼠自由基损伤及端粒长度影响的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2009.
- [15] 刘莹,李林,张兰.二苯乙烯苷对基因转染 PC12 细胞  $\alpha$ -突触核蛋白过表达和泛素-蛋白酶体系统的影响[J].中国药理学杂志,2012,47(1): 34-39.
- [16] 刘莹,张兰,李雅莉,等.淫羊藿苷对基因转染 PC12 细胞  $\alpha$ -突触核蛋白过表达和泛素-蛋白酶体系统的影响[J].首都医科大学学报,2011,32(1): 79-83.
- [17] 沈琮,张兰,李林.以  $\alpha$ -synuclein 为靶点的抗帕金森病药物研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(2): 149-153.
- [18] WENNING GK, TISON F, SEPPI K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) [J]. Mov Disord, 2004, 19(12): 1391-1402.
- [19] 王栗实.多系统萎缩非运动症状量表研制及其证候规律和温肾健脑方疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2017.

(收稿日期: 2021-02-08; 修回日期: 2021-04-26)

[编辑: 贾维娜]