

· 国医大师思想论坛 ·

国医大师邓铁涛诊治重症肌无力经验的学术传承与发展

刘小斌

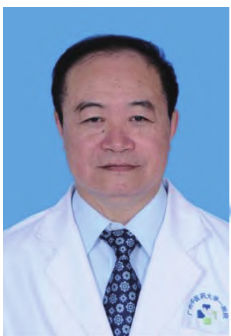
(广州中医药大学邓铁涛研究所, 广东广州 510006)



专家简介: 邓铁涛(1916–2019), 男, 1916年农历10月生, 大学学历, 荣誉博士学位。广州中医药大学终身教授, 博士研究生导师。广东省名老中医, 首届国医大师, 首批全国继承老中医药专家学术经验指导老师, 首批享受国务院政府特殊津贴专家, 首批国家级非物质文化遗产传统医药“中医诊法”项目代表性传承人。曾任广州中医学院(广州中医药大学前身)副院长、广州中医药大学邓铁涛研究所所长、中华全国中医学会常务理事及终身理事等职。

1937年毕业于广东中医药专门学校, 1938年正式从事中医医疗。矢志岐黄80余年, 积累丰富临证经验, 提出系列对现代医学发展富有影响的理论学说。主持国家“七五”科技攻关项目“脾虚重症肌无力临床与实验研究”, 获1992年国家科技进步奖二等奖。2005年被国家科技部聘任为国家重点基础研究发展计划(973计划)“中医基础理论整理与创新研究”项目首席科学家, 主持的“中医五脏相关理论基础与应用”获2009年广东省科学技术奖一等奖。建言献策发展中医药事业及弘扬中华文化的贡献甚大, 学者誉称其为中医临床家、理论家、教育家、战略家。著作等身, 主要有《学说探讨与临证》《邓铁涛医学文集》《中医与未来医学》等, 原创字数达2 000万字以上。

2019年1月10日安然长逝, 2019年8月获中共中央、国务院、中央军委颁发的“庆祝中华人民共和国成立70周年纪念章”, 2019年9月被国家人力资源和社会保障部、国家卫生健康委员会、国家中医药管理局追授“全国中医药杰出贡献奖”, 2021年6月28日纪念中国共产党建党百年被中共中央追授“全国优秀共产党员称号”。



专家简介: 刘小斌, 男, 1951年5月生, 我校1972级本科、1979级硕士研究生校友。广州中医药大学邓铁涛研究所副所长, 广州中医药大学二级教授、主任医师、博士研究生导师。全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 广东省名中医, 国医大师邓铁涛教授学术继承人, 享受国务院政府特殊津贴专家, 广东省中医药学会岭南医学专业委员会主任委员。

1979年起师从国医大师邓铁涛教授(以下尊称为“邓老”), 开展的科研项目多与邓老学术思想有关。参加邓老主持的国家“七五”科技攻关项目“脾虚重症肌无力临床与实验研究”, 获1992年国家科技进步奖二等奖; 主持国家中医药管理局重点课题“邓铁涛中医诊疗经验及学术思想整理研究”, 获1997年广东省中医药科技进步奖一等奖、1998年国家中医药管理局基础研究二等奖。协助邓老申报完成国家重点基础研究发展计划(973计划)项目“中医五脏相关理论基础与应用”获2009年广东省科学技术奖一等奖。应用邓老“脾胃虚损, 五脏相关”理论指导重症肌无力临床疗效显著, 代表作有《国医大师邓铁涛学术经验传承研究》《岭南中医学源流》《国医大师邓铁涛》《常见肌肉疾病中西医诊疗与调养》。重视地域医学研究, 主编《岭南医学史》(上、中、下、图谱册), 获2020年中华中医药学会科学技术著作类一等奖。

摘要: 整理国医大师邓铁涛教授“脾胃虚损, 五脏相关”思路指导下的重症肌无力诊治实践, 评述肌病学科的传承与发展。认为“脾胃虚损”能够阐述重症肌无力患者的功能与形体受到损害的本质, “五脏相关”理论具有确立重症肌无力中医诊断与用药模式、促进重症肌无力辨证分型与个体案例结合、诠释痿痹类证并指导方药拟定的优势。“五脏相关”不是单纯依靠五行相生相克理论推导出来的关系, 而是中医在长期临床实践中总结出来的关系; “五脏相关”理论能阐释当下重症肌无力的亚组分类, 指导其精准靶向药物治疗。中医之创新, 有赖于新的科学技术, 中医药干预重症肌无力及其他罕见肌病所取

收稿日期: 2024-04-12

作者简介: 刘小斌(1951–), 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: Lxb_6984@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81904133); 国家重点研发计划项目(编号: 2022YFC3501302); 广东省科技厅项目(编号: B2021155); 国家中医药管理局科研项目(编号: GZY-KJS-2021-023); 第七批“全国老中医药专家学术经验继承工作”项目(国中医药人教函[2022]76号); 刘小斌省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2023] 108号)

得的疗效及理论表述,又将推动新科学技术高质量发展,即中医学学术传承与发展需“吸取西医新知,弘扬中医优势”。

关键词: 重症肌无力;脾胃虚损;五脏相关;痿病类证;邓铁涛;学术传承与发展

中图分类号: R255.6; R746.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)10-2518-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.10.002

Academic Inheritance and Development of Traditional Chinese Medicine Master DENG Tie-Tao's Experience in the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis

LIU Xiao-Bin

(DENG Tie-Tao Research Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: The author reviewed the practice in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis (MG) under the guidance of thoughts of 'spleen-stomach deficiency and depletion, five-viscus correlation' advocated by Professor DENG Tie-Tao, a traditional Chinese medicine (TCM) master, and commented on the inheritance and development of MG. It is believed that 'spleen-stomach deficiency and depletion' can explain the essence of the functional and physical damage of MG patients, and the theory of 'five-viscus correlation' has the advantages of defining the TCM diagnosis and medication mode of MG, promoting the development of MG syndrome classification and the differentiation of individual case, interpreting atrophy-flaccidity associated syndrome and guiding the formulation of prescriptions. The 'five-viscus correlation' is not just a kind of relationship derived from the mutual promotion and mutual restriction of the five elements, while it is the relationship obtained after long-term clinical TCM practice. The theory of 'five-viscus correlation' can expound the current subgroup classification of MG and guide its precise target therapy. The innovation of TCM depends on new science and technology, and the curative effect and theoretical expression of TCM intervention of MG and other rare myopathy will promote the high-quality development of new science and technology, that is, the academic inheritance and development of TCM need to absorb new knowledge of western medicine and promote the advantages of TCM.

Keywords: myasthenia gravis; spleen-stomach deficiency and depletion; five-viscus correlation; atrophy-flaccidity associated syndrome; DENG Tie-Tao; academic inheritance and development

国医大师邓铁涛(1916-2019)为广州中医药大学终身教授,广东省名老中医。邓铁涛教授(以下尊称为“邓老”)是一位百科全书式的老人,学术建树颇丰。邓老从事中医医疗、教学与科研工作80余年,对重症肌无力、冠心病、高血压、中风、慢性胃炎、慢性肝炎、肝硬化、糖尿病、红斑狼疮、硬皮病及危重病的抢救等,积累了丰富的诊疗经验。邓老对中医理论亦有较高造诣,先后对五脏相关学说、脾胃学说、痿痹相关学说、伤寒与温病之关系、中医诊法与辨证、中医教育思想、医史文献研究、岭南地域医学研究等,提出了有价值的学术论点。其创立的五脏相关理论,用于指导诊治重症肌无力,为广东百年高等中医教育

充实了临床内涵,学术传承三代,辐射影响全国。

1 邓老“脾胃虚损,五脏相关”思路指导下的重症肌无力诊治

“脾胃虚损”语出李杲的《兰室秘藏·脾胃虚损论》^[1]:“脾胃虚损,是真气元气败坏,促人之寿”;“药之寒性,重泻其阳,阳去则皮肤筋肉血脉无所依倚,便为虚损之证,论言及此,令人寒心。”邓老认为,重症肌无力应属中医的“虚损”范畴。虚损是对各种慢性疾病发展到形体与功能均受到严重损害阶段的概括。虚损不同于一般的虚证,具有虚弱与损坏的双重含义,虚弱着眼于功能,损坏着眼于形体。重症肌无力是自身免疫

性疾病,临床上患者既可见功能障碍,也有器质性损害,具有病程长、易反复、治疗难度大、甚至危及生命等特点,用“虚损”病证名称才能说明该病的本质。

虚损难复,人体虚损容易诱发各种各样并发症、兼夹症出现。为此,邓老提出了“脾胃虚损,五脏相关”诊治重症肌无力的思路:辨病(辨脾胃虚损之病)—辨证(辨五脏相关之证)—论治(创立强肌健力系列方药)。治疗重症肌无力,需辨病与辨证相互结合,之后再论治用药。甘温益损,峻补脾胃,兼治他症。邓老治疗重症肌无力的主方强肌健力饮(主要由黄芪、五指毛桃、党参或太子参、白术、当归、升麻、柴胡、陈皮、甘草等组成),源自李杲《内外伤辨惑论》的补中益气汤(由黄芪、人参、甘草、白术、当归、陈皮、柴胡、升麻组成),但剂量不同。强肌健力饮重用黄芪,甘温大补脾气,以作君药。五指毛桃粤人称之为“南芪”,与黄芪南北呼应,功能补脾益肺,补气而不助火,与党参、白术同助黄芪,加强补气之功;因血为气之母,故用当归以养血益气,与五指毛桃、党参、白术三药共助黄芪以为臣。脾虚气陷,故用升麻、柴胡司升阳举陷之职;脾虚失运,且重用补气之品,则须防气滞,故用陈皮以反佐,达理气消滞之目的,与升麻、柴胡共为佐药;甘草和中,调和诸药,任使药之职。强肌健力饮中的党参、黄芪、白术用量较大,针对脾胃虚损而设,虽只增五指毛桃一味,其益气强肌之力倍增。

邓老认为,专病仍需要有专方专药。强肌健力饮为邓老的自拟方,其系列院内制剂有强肌健力胶囊([95]穗卫医制(省)字第A-106号,制药单位:广州中医药大学第一附属医院)、强肌健力口服液(科研制剂,国家食品药品监督管理局管理局新药临床批件文号:2003L00874号。制药单位:广州中医药大学第一附属医院)、强肌健力合剂(批准文号:粤药制字Z20160003。制药单位:广州中医药大学第一附属医院)。强肌健力系列方的功效为强肌健力、补脾益损,主治重症肌无力之眼睑下垂(睑废)、四肢无力(痿证)、吞咽困难(饮食不下)、呼吸危象(大气下陷)等症。

基于“脾胃虚损,五脏相关”思路,临证运用强肌健力系列方治疗重症肌无力,可辨五脏各

种兼夹症、并发症进行加减用药:并发呼吸系统疾病如感冒感染者,加豨莶草15g、龙脷叶15g、海浮石15g、桔梗10g、玄参10g等;并发内分泌疾病如甲亢、桥本氏甲状腺炎者,加猫爪草15g、生牡蛎30g、百合30g、知母15g;并发消化系统疾病如腹泻者,加石榴皮30g、山药30g、桑螵蛸10g、布渣叶15g、谷芽30g;并发运动系统疾病如躯干颈软、四肢无力者,加千斤拔30g、牛大力30g、狗脊30g。针对重症肌无力患者服用西药后所出现的各种药源性疾病,其用药如下:服用类固醇激素后引起的血糖升高,可加玉米须30g、山药30g;出现肝功损害者,可酌加鸡骨草15g、田基黄15g、川萆薢15g;出现眠差者,可加酸枣仁20g、夜交藤30g;服用免疫抑制剂如硫唑嘌呤后出现小便黄者,酌加白茅根30g、薏苡仁30g;服用西药后出现人体功能低下致冷汗肌肤不温时,加淫羊藿15g、巴戟天15g、杜仲15g等。若并发胸腺瘤或胸腺增生,可加山慈菇15g、预知子(八月札)15g、浙贝母15g。重症肌无力患者的危象抢救,需药专力宏,此时可用强肌健力饮浓煎鼻饲,或用强肌健力口服液(合剂),或用红参10g、陈皮1g煎水服用。

在邓老“脾胃虚损,五脏相关”思路指导下,重症肌无力患者得到有效救治^[2-4]。据广州中医药大学第一附属医院病案室的电子病历数据系统显示,自2005年7月至2010年7月(承担国家科技部973中医专项“中医五脏相关理论继承与创新研究”期间),入住广州中医药大学第一附属医院病房的重症肌无力危象患者有132例,此类患者因呼吸困难,吞咽不下,需要使用呼吸机辅助呼吸、装置胃管鼻饲食物与药物。住院治疗期间,基于邓老“脾胃虚损,五脏相关”思路,采用中西医结合救治,无1例死亡,而同时期文献报道的重症肌无力危象患者的死亡率为18.75%^[5],提示重症肌无力确实为中医治疗的优势病种。

为探讨重症肌无力的现代发病机制,邓老引领下的课题组进行了相关研究^[6]:对42例重症肌无力患者(含16例危象患者)与16例正常健康者的血清样品进行比较。分析结果显示,在正常健康者、重症肌无力患者治疗前、重症肌无力患者治疗后的3组血清中,共检测到近250条质子数与电荷数比值(m/z)在700至4000之间的多肽,其中有19条

为表达量异常的多肽($P < 0.05$)。基于蛋白数据库的搜寻比对结果显示,这19条多肽分别属于6种不同的蛋白质。与正常健康者比较,在重症肌无力患者血清中有17条多肽的表达量降低,包括 α -纤维蛋白原前体蛋白的8条片段,补体C3f的4条片段,补体C4b的2条片段,以及赖氨酸缓激肽II、纤维蛋白连接酶和凝血酶原中的各1条多肽。比较治疗前后患者的血清,发现有7条多肽的表达量在治疗后发生了变化。其中, α -纤维蛋白原前体蛋白的片段(m/z 为1 020.516)和补体C3f的2条片段(m/z 为1 865.019、2 021.128)在治疗后表达升高,说明 α -纤维蛋白原前体蛋白和补体C3f不仅参与疾病的发生,并对治疗药物有反应,提示这3条片段(m/z 分别为1 020.516、1 865.019、2 021.128)可能在疾病诊断和治疗评价方面具有指示性作用。实验研究中发现的19条变化异常的多肽以及这19条多肽分别属于的6种不同的蛋白,可能是呼吸肌极度疲劳、以肺脾肾虚型为主的重症肌无力患者的物质基础之一。

邓老及其引领下的中医药治疗重症肌无力的研究在重症肌无力的临床工作中已逐步形成学术团队及构建临床基地,其影响力辐射全国。据广州中医药大学第一附属医院病案室统计数据,2003年1月1日至2015年12月31日,住院治疗且第一诊断为“重症肌无力”的患者共1 667例次;在有籍贯记录的1 666例次的患者中,广州籍贯者仅388例次,非广州籍贯者达1 278例次;广东省内籍贯者共1 112例次,国内其他省市543例次,国外11例次。又据广州中医药大学第一附属医院医务处数据:2018年1月1日至2023年12月31日的近5年间,重症肌无力(疾病编码为G70)出院患者有2 095例,其中广州籍患者602例,广州市外1 493例;广东省内1 712例,广东省外籍383例,港澳台地区1例。近5年门诊患者合计62 634例次,其中广州籍25 652例次,非广州籍患者36 982例次;广东省内籍患者14 851例次,广东省外籍患者21 816例次,港澳台154例次,国外161例次。大量临床资料积累则为争取国家科研项目奠定基础,如2008年10月脾胃病科刘风斌主任承担的科技部“十一五”支撑计划项目“中医药治疗重症肌无力临床评价研究”通过验收;2022年10月脾胃病科李培武主任与长春中医药大学附属医院合

作,承担国家中医药现代化重大专项“重症肌无力中医诊疗规律系统化研究”获得立项。学术传承已历经三代人:笔者学术传承人陈凯佳为第五批全国中医临床优秀人才,撰写了先天性肌无力综合征诊治的相关论著;江其龙在广州中医药大学第一附属医院肌病科创立“危象单元”,江其龙收治全国各地著名三甲西医院重症监护病房(ICU)转来的气管切开后拔不了管的重症肌无力危象患者,使用中药作为基础用药之一,综合运用通过无创呼吸机、高流量氧疗湿化仪、呼气阀,通过管道连接气切口,先后为15名患者脱机,降低了患者的治疗费用。

2 邓老诊治重症肌无力经验的学术传承与发展之路:吸取西医新知,弘扬中医优势

2.1 吸取西医新知 全身型重症肌无力为西医病名,属罕见病。中医对其认识需与时俱进,及时了解学科前沿。2021年第1期的《中国神经免疫学和神经病学杂志》,正式发表了“中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)”。2020版指南增加了不少新内容:采用MGFA(美国重症肌无力基金会)临床分型替代传统Osseman分型,旨在对疾病严重程度进行量化评估;提出重症肌无力亚组分类,指导精准化治疗;对治疗目标进行了定义;针对胸腺切除,可应用利妥昔单抗(美罗华)等生物制剂;提出早期采用免疫抑制剂治疗眼肌型重症肌无力以及采用免疫检查点抑制剂治疗相关重症肌无力等建议。尤其是最近,随着艾加莫德(Efgartigimod)等系列生物制剂被批准进入中国且被用于治疗乙酰胆碱受体自身抗体(AchR-Ab)阳性的全身型重症肌无力,各地西医院因此纷纷启动成立罕见病重症肌无力联盟。对于以上重症肌无力的现代医学诊治新进展,中医临床者既要及时了解了解,更要“学有定向”坚持中医诊疗理念。

2.2 弘扬中医优势 重症肌无力为慢性病,价格昂贵的生物制剂靶向药在治疗及危象抢救中确有疗效,但不能长期使用,不良反应个案已有出现,如同传统的类固醇激素、免疫抑制剂也不能长期使用一样。而邓老“脾胃虚损,五脏相关”思路指导下的中医药诊治重症肌无力具有较明显的优势,表现在以下3个方面:

2.2.1 诊治模式优势 邓老“脾胃虚损,五脏相

关”思路指导下的中医药诊治重症肌无力的模式可采用“五脏相关诊断式+五脏相关用药式”。“五脏相关诊断式”是指病名诊断(一般采用西医药病名,如重症肌无力)、病位所在主要脏腑(脾)、气血阴阳形体官窍等变化(气虚)、相关脏腑(兼夹证与合并症延及心、肺、肝、肾四脏)四者的相互结合。这里涉及到五脏相关理论的不同层次。第一层次涉及脏腑内部气血阴阳的变化,其变化与脏腑系统本身的特点相对应,如脾主肌肉,眼睑部位属脾,故重症肌无力患者可见四肢无力、眼睑下垂。第二层次涉及脏腑之间的相互关系,五脏相关能够较准确表达病证在不同阶段、不同证型之主次与病位之区别,如重症肌无力中度全身型以脾肾相关为主,危象则以肺脾肾相关为主,这种相关不同于五行学说生克推衍的木、火、土、金、水关系。第三层次涉及其他因素如外界环境、社会环境、精神心理等相关因素的影响,即包括除药物干预以外的相关因素。

“五脏相关用药式”是基于药物归经理论(主方强肌健力饮,方中黄芪、党参归脾、肺二经,当归入心、肝、脾经,白术归脾、胃经)、药性理论(升降浮沉,强肌健力方中升麻行气于右,柴胡行气于左,左右升降治眼睑下垂;四气五味,方药多为甘温之品健脾补肺)、临床实践经验(邓老经验,五指毛桃乃岭南草药,又名南芪、土北芪,色白入肺、脾、肝三经,补而不燥,是邓老弟子的标志性用药)三者构成的有机结合的用药方式。通过药物的归经与“五脏相关诊断式”中的相关脏腑相联系,再结合具体的药性选用药物(根据兼夹证、合并症、外在因素加减用药)。“五脏相关诊断式+五脏相关用药式”的诊治模式以人为本,体现了中医的理论涵养与人文关怀。

2.2.2 辨证分型与个体案例结合的优势 重症肌无力临床表现具有极大异质性,以血清抗体及临床特点为基础的亚组分类,对重症肌无力个体化治疗及预后评估具有指导意义。中医对此也有认识,辨证分型诊治具有普适性,同时也含有个案治疗思维。在有关重症肌无力的“七五”攻关项目(1986~1990年)中,重症肌无力的中医证型分为5型,即脾气虚、脾肾阴虚、脾肾阳虚、肝血不足与气血两亏,每型均有其代表方、基本药物及其常用量。2008年,中华中医药学会发布了《中

医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》,有关重症肌无力的辨证分型也为5型,即脾胃虚损证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气血两虚证与湿邪困脾证,每型下均列出了代表方、基本药物及其常用量、验方。2017年,中华中医药学会发布了《中医内科临床诊疗指南重症肌无力》(公开征求意见稿),依据《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分(ZYYXH-T48-2008)一痿病》,对痿病证候分类及诊断进行了修订,将痿病分为脾胃虚损、脾肾两虚、气阴两虚、大气下陷共4型。有关痿病的证候分类中,将传统 Osserman 分型中的肌无力危象归属于中医分型的“大气下陷”,并推荐了方药、中成药及其他治法。笔者于2024年开展了“重症肌无力中医诊疗规律系统化研究”问卷调查,认为将重症肌无力辨证分为脾胃虚损、脾肾亏虚、脾虚湿热、大气下陷4型较合适。本分型结果与中华中医药学会2017年发布的《中医内科临床诊疗指南重症肌无力》分型结果比较,不同之处在于用“脾虚湿热”取代了“气阴两虚”。这样调整的原因在于,临证实践中发现重症肌无力患者在使用西药后会出现不同的副作用,如免疫抑制剂硫唑嘌呤使用后容易引起小便色黄与肝功能损害,免疫抑制剂他克莫司使用后容易引起皮肤湿疹结节或贫血萎黄或汗多易感冒,类固醇激素使用后可引起的水钠潴留或骨质疏松疼痛或容易感染等,这些毒副作用的表现均可辨为中医的脾虚湿热,属本虚标实之证。

重症肌无力可归属中医“虚损”范畴。虚损患者容易诱发疑难并发症,临证治疗时需将辨证分型与个案结合。笔者曾接诊1例MGFA分型为Ⅱ型(轻度全身型,胸腺增生)的患者。患者郑某,女性,17岁,因“眼睑下垂,四肢无力”于2022年6月22日就诊于某三甲医院,检测乙酰胆碱受体自身抗体(AchR-Ab)滴度,结果为57.80 nmol/L(正常值参考范围<0.45 nmol/L),接诊医生认为该值高于正常值100倍,需要入院按新指南使用足量类固醇或免疫抑制。患者为年轻女性,服用溴吡斯的明后出现腹痛腹泻,舌苔厚腻,因担心若再用激素,其副作用将影响颜值与身材,故来寻求纯中药治疗。笔者根据其用药史及腹痛腹泻、舌苔厚腻,辨证为脾胃虚损湿热,采用邓老经验方强肌健力饮加山药、薏苡仁、熟地黄、黄精等健脾补

肾养血, 预知子、山慈菇、浙贝母清热化痰, 以下调AChR-Ab水平。患者规律随诊治疗1年后, 于2023年5月24日复查AChR-Ab滴度, 结果已下降为24.84 nmol/L。患者现病情稳定, 眼睑下垂、四肢无力等临床症状基本消失。

2.2.3 病证合参拟定方药的优势 中医诊治疾病的模式, 其理论源自长期实践及持之有恒的凝练升华后的反馈临证, 有别于现代诊治模式的理论源自实验室, 且不断推出新指南取代传统模式的方式, 如美国MGFA临床分型取代美国学者Osserman分型, 最近又有“德国指南”。中医诊治疾病的模式具有“兼蓄并存”的优点, 如中医的温病学说的创立, 并未取代伤寒学说, 温病学说与伤寒学说二者共存, 互相促进并发展。目前临床所采用的重症肌无力新指南与传统改良Osserman分型, 实则可新旧并存, 互为对照参考, 如Osserman分型的“迟发重症型”就很形象地描述了该病的临床所见。

重症肌无力属于中医“痿病”(国家诊断代码为BNY030)范畴, 但笔者近年临证一直采用最新的诊断名称“痿病类证”(国家诊断代码为A07.07.)进行分型施治。痿病类证, 病名病位定位准确: 痿病, 可归类于疑难病、罕见病、危重病范畴; 类证, 类五脏相关之证, 类各种并发症兼夹证(证)。邓老五脏相关学说是指导痿病类证诊治用药的理论依据与学术源泉。如有的重症肌无力患者出现晕厥, 意识丧失, 神明失守而卒中, 此时病位在脑在心; 以眼睑下垂、四肢无力肌肉萎缩为主要表现者, 病位在脾; 以肢体强直肌肉颤动、瘰气突眼为主要表现者, 病位在肝; 胸腺肿物肺部感染引起呼吸困难的需呼吸机辅助呼吸, 病位在肺。类证还包括各种兼夹证, 如兼夹痰瘀证、急性虚证(西医谓之“炎症风暴”)、慢性虚损证、地域湿热证等。“痿病类证”诊断从去年起改为“痿证类病”(国家诊断代码仍为A07.07.), 符合中西医结合的原则, 中医痿证类病似包含现代医学多种神经肌肉疾病, 需要辨病位, 辨病种, 辨病势之不同。考痿病之名, 出自巢元方《诸病源候论》卷三十四“痿病诸候凡三十五论”: “诸痿者, 谓痿病初发之由不同, 至于痿成, 形状亦异。有以一方而治之者, 故名诸痿”^[7]。痿病诸证蜂起, 形状亦异, 古人称为“诸痿”。治疗痿病诸证, 笔

者拟“健脾补肾柔肝方”(主要组成: 黄芪、五指毛桃、千斤拔、党参、白术、鹿角霜、肉苁蓉、杜仲、熟地黄、山茱萸、制首乌、甘草、大枣)治之, 结合经方派尤怡“十四味建中汤”, 互为临证使用。

3 邓老诊治重症肌无力经验的学术传承与发展之实践: 建立肌病专科以辨治肌无力疾病

邓老于1987年正式在广州中医药大学第一附属医院开设重症肌无力专科, 而肌病专科病房的建立, 则是在2023年10月为传承邓老遗愿所开展的重要举措, 杨晓军教授为首任负责人。笔者跟随邓老从诊治重症肌无力起, 先后接诊了肌萎缩侧索硬化症、肌营养不良、多发性肌炎-皮肌炎、多发性硬化、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、先天性肌无力综合征、脊髓延髓肌萎缩症、肯尼迪病、糖原累积病Ⅱ型、腓骨肌萎缩症、多系统萎缩、线粒体肌病、包涵体肌病、视神经脊髓炎谱系疾病、努南综合征等疾病患者, 以上疾病绝大部分属《罕见病诊疗指南》^[8]所列举的病种范畴, 上述罕见病在未明确诊断之前以“肌无力”(疾病编码为2020 G70.902)待查命名。中医药干预罕见疾病“肌无力”遵循以下原则:

3.1 临床诊断尽量与基因检测一致 肌病(myopathy)是肌肉的原发性结构或功能病变, 具有遗传性、难治性、致瘫率高和死亡率高的特点, 诊断及治疗难度大。如患者周某, 女, 52岁, 2024年1月9日初诊, 肢体无力、肌肉萎缩且步行掉摇4个月余, 心电图呈广泛神经元性损害, 肌酸激酶(CK)为947 U/L(正常值参考范围60~200 U/L), 疑外院之诊断“运动神经元病、多发性肌炎”的准确性, 笔者嘱患者行基因检测。2024年2月23日二诊, 基因检测结果提示: 线粒体肌病伴共济失调(OMIM: 617 675), 即在线粒体肌病伴共济失调相关的MSTO1基因上检出与受检者表型部分相关的1个疑似致病变异。中医临床诊断为痿证类病(类线粒体脑肌病), 采用健脾补肾柔肝中药治疗, 患者经治疗后病情稳定, 现仍随诊诊治中。又如1例四肢无力且上下楼梯困难的肌无力10岁女性儿童患者钟某, 按重症肌无力诊治, 服用甲泼尼龙及溴吡斯的明, 无效, 2021年8月24日至

笔者门诊初诊,加用强肌健力饮治疗亦无效,嘱基因检测。2021年9月26日复诊,基因检测结果显示:检测到与临床表现可能相关的罕见变异(COLQ基因罕见变异:C.393+1 G>A, C.1354C>T)。基于神经肌肉病优选基因包检测报告,诊断为“先天性肌无力综合征5型”,方药采用经方麻黄附子细辛甘草干姜汤加茯苓、山药、谷芽等,根据病情建议同时服用硫酸沙丁胺醇片2 mg(1片, qd),经治疗后大有好转。2021年12月5日可以自行上下楼梯,2022年3月发来可以跑步跳绳视频,患者现已可跑步跳绳。

3.2 对目前兴起生物制剂要有正确认识 肌病科以诊治重症肌无力(疾病编码为G70.000)为主,已有一套较为成熟且行之有效并符合国情的诊疗方案。目前生物制剂如利妥昔单抗(美罗华)、艾加莫德(Efgartigimod)、依库珠单抗(Eculizumab)等,已在各地医院使用。该类生物制剂能否长期使用?安全性如何?能否有效减少类固醇激素及免疫抑制剂用量?病患能否负担其费用?这些都是已经遇到且需要解决的难题。笔者对此建议采用“中西融合,西药中用”方法,即在常规基础治疗之上,合理选用生物制剂。如患者马某,女,13岁,2023年9月22日初诊,重症肌无力AChR-Ab抗体阳性,滴度为52.38 nmol/L(正常值参考范围<0.45 nmol/L),每个月均因感冒而致呼吸困难发作,需在三甲专科医院使用奥法妥木单抗注射液(Ofatumumab Injection)治疗方可缓解,患者家属称药物自费费用太贵(已花费近50万),未来难以承受高昂的医药费。笔者建议患儿在服用治疗重症肌无力基础药物(用量减半)的基础上,服用邓老的强肌健力饮:黄芪45 g、五指毛桃45 g、党参15 g、白术10 g、当归10 g、升麻10 g、柴胡10 g、山茱萸15 g、紫河车5 g、肉苁蓉10 g、薏苡仁20 g、茯苓15 g、石斛10 g、甘草5 g、陈皮5 g。患者每个月复诊一次。至2024年3月25日,女孩身高160 cm,体质量42 kg,类固醇激素副作用有效减轻。经治疗后,患儿感冒次数减少,半年内未出现呼吸困难。现病情稳定,于门诊规律随诊治疗,AChR-Ab抗体滴度已降至15.53 nmol/L。

部分患者误以为使用生物制剂后可停止基础药物治疗,这是认识误区。生物制剂均有其适应证及使用时机,如艾加莫德最适合的对象为

MGFA分型为Ⅳ型(重度全身型、AChR-Ab阳性)的患者,使用时机为肌无力危象前状态,症状正快速恶化,此时应用可避免其气管插管或使用呼吸机;利妥昔单抗适合于人抗骨骼肌受体酪氨酸激酶抗体(MuSKab)阳性的患者,可缓解延髓支配肌肉受累如吞咽困难、颈肌无力、呼吸困难等症状,平时仍然不能停止基础药物治疗,但可减量。中医药结合基础西药治疗,可稳定病情,减少西药用量,提高患者的长期疗效。

3.3 诊治肌无力罕见病需中医理论创新 近读全小林院士《新病机十九条》^[9],其中记载:“诸颤痿痿,腰脊难挺,皆属于髓。”脑为髓海,痿病类证的现代医学病种的确多与脊髓及脑髓有关,如肌萎缩侧索硬化症(ALS)等,临床可以见到“诸颤痿痿,腰脊难挺”所示的肢体肌肉震颤、瘫痪无力难行、躯干腰脊畸形甚则难以挺直的证候。邓老曾提出,疑难肌病如肯尼迪病、肌营养不良、腓骨肌萎缩症、努南综合征等,均具有遗传性异质性的特点。异质性是遗传学概念,需要基因检测确定。如患者伍某,男,53岁,四肢肌肉进行性萎缩、无力站立11年,腰椎磁共振成像(MRI)平扫示:腰1/2、腰2/3、腰5/骶1椎间盘变性,腰1/2椎间盘膨出并向后突出,腰2/3椎间盘轻度膨出。患者一直被认为是骨科病。2024年2月21日,门诊以“四肢乏力查因(脊髓空洞症?腰椎间盘突出?)”收住骨科。会诊时发现其乳房肥大,性激素水平增高,对其进行“肯尼迪病AR基因检测”,检测结果提示:检出AR基因CAG重复数为52次,属于肯尼迪病患者检出数。中医认为,该类遗传性异质性痿病由禀赋所定,而禀赋为胎元之本,胎元精气受于父母者。故人生堕地,禀赋即定。近代裘庆元所辑录的《三三医书·医源》^[10]记载:“所以降生之初,有清浊厚薄之不同,则有生以后,亦遂有强弱寿夭之不齐。此皆非药石所能治,而其所可调养补益者,则惟后天之形质耳。至于先天,何由致力哉?然先天者,后天之主宰也,后天者,先天之宅宇也。后天损坏而先天亦从之去矣,譬之屋宇损废而人犹能安其宅乎?故培养后天,亦正所以防卫先天也”。

对于肌无力此类罕见病的诊治,基于其遗传异质性的特点,可从先天禀赋不足论治。先天禀赋不足,治宜填精益髓,培养后天,充实先天,

中药可选用鹿角霜、肉苁蓉、黄芪、五指毛桃、党参、山茱萸等,以稳定病情。上文所列举的案例即依此诊治思路进行治疗,目前病案患者仍在诊治随访中。

4 结语

本文以邓老及其引领下的团队诊治重症肌无力(中医病名为“痿病类证”)为例,阐述五脏相关理论对临证实践指导的重要性。从五行到五脏相关,中医学术的发展经过漫长的历史沉淀,才形成今天丰富多彩的理论学说以及各种实用有效的诊疗技能。21世纪的中医学发展面临诸多新的考验,邓老多次强调要把中医药研究放在世界医学的平台上,提出“新技术革命与中医”,认为中医之创新有赖于新技术革命。中医诊治重症肌无力及其他罕见肌病所取得的疗效,又将推动新技术的发展,这是我们中医学子的信念与努力方向。

(附图1:国医大师邓铁涛在病房讲授重症肌无力的辨证论治病机“脾胃虚损,五脏相关”)

(致谢:本文病例统计数据得到医院带徒陈坚雄、晏显妮医师协助,谨致谢忱!)

参考文献:

- [1] 李杲.兰室秘藏[M].天津:天津科技出版社,2000:7-8.
- [2] 欧志穗.强肌健力饮治疗重症肌无力的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2005.
- [3] 李强敏.强肌健力饮对脾虚型重症肌无力免疫干预的研究[D].广州:广州中医药大学,2006.
- [4] 王立峰,赵慧,陈芝喜.强肌健力方的临床与实验研究进展[J].广州中医药大学学报,2008,25(3):274-276,280.
- [5] 陈丽,杨明山,唐荣华,等.重症肌无力危象患者176例临床分析、乙酰胆碱受体抗体(AchRab)滴度测定及动态研究[J].内科急症重症杂志,2005,11(3):136-138.



图1 国医大师邓铁涛在病房讲授“重症肌无力的辨证论治病机:脾胃虚损,五脏相关”

(刘小斌摄于2005年7月)

Figure 1 Lecture about the syndrome-differentiation and treatment of myasthenia gravis as well as its pathogenesis of “spleen-stomach deficiency and depletion, five-viscus correlation” held by Chinese medical master DENG Tie-Tao in the ward

- [6] LU Y H, WANG C M, CHEN Z X, et al. Serum metabolomics for the diagnosis and classification of myasthenia gravis[J]. Metabolomics, 2012, 8(4): 704-713.
- [7] 巢元方.诸病源候论(下册)[M].南京中医学院,校释.北京:人民卫生出版社,2009:702.
- [8] 张抒扬.罕见病诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2021.
- [9] 全小林.新病机十九条[M].广州:广东科技出版社,2021:95.
- [10] 裘庆元.三三医书(第1集)[M].北京:中国中医药出版社,1998:807.

【责任编辑:贺小英】