

· 论 坛 ·

类风湿关节炎的中医研究应该重视毒邪致痹

肖长虹

21 世纪开始的生物制剂时代,开启了类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)治疗领域的革命,早期诊断、达标治疗,锚锭药、靶向治疗,停药缓解,影像缓解等等概念的出现,使疾病的临床疗效得到明显提高。尽管中医药治疗 RA 有广泛的群众基础,有不少上市的中成药,丰富的辨证汤方或经验方,国家也组织投入了较高层次的临床疗效验证工作,但最近一篇国外的论文发现:检索了至 2015 年为止的所有 119 篇有关中草药治疗 RA 的 RCT 文献,涉及到 18 919 例患者,所有文献都有很高的偏倚风险,并不符合 RCT 方法及标准,不能作为高质量的循证证据^[1]。该文启示:这么多临床研究的方法出现问题,难道仅仅是研究者的设计错误吗?深层原因可能是治疗方法本身有缺陷,达不到预期结果而不得不改变研究方案。一段时间以来,对 RA 中医研究走向了减毒增效的方向,这是一个现实目标,但如果只把中医药定义为减毒增效的从属地位,肯定限制了中医药治疗 RA 的发展。要解决中医药治疗 RA 的临床研究出路,还得从中医治疗思路本身去寻找,而中西结合的思维可能会提供有益的借鉴。

1 RA 的病因病机特点

长期以来,由于痹病学学科发展的滞后,总是把痹证的一级病名来代替二级或三级具体疾病。近 10 余年来,随着学科的发展,中西结合理念的进步,许多二级病名已经得到学术界公认,如目前大家已公认 RA 属于中医学“痹证”中的“尪痹”,但对尪痹的病因病机仍不能作出特征性描述。国家中管局颁布的尪痹中医诊疗方案和临床路径中仍然定义为“风寒湿邪客于关节,气血痹阻”,没有跳出既往一级痹证的范围,导致其治则治法仍不离祛风散寒、除湿清热、活血通络这一经典法则。最近中医药学会审定的 RA 中医治疗指南也基本沿用了这一方案。教材也好,指南也罢,只能保证医生不犯学术错误,但绝不能保证是最佳治疗方案。如果 RA(尪痹)的病因只是单纯的风寒湿热,与其他

关节炎或软组织风湿症相比,为何只有 RA 病情缠绵难愈?为何只有 RA 容易出现骨质破坏和血管炎?现有教材解释 RA 骨质破坏的病机是“痰瘀凝聚,腐筋灼骨”,但外伤导致筋骨痰瘀凝聚的病理更典型,为何外伤不出现腐筋灼骨呢?显然,风寒湿热痹阻气血只能解释 RA 作为痹证的共同特点,并未能解释尪痹作为二级疾病的主要特点。

其实历代医家早已注意到这个问题,文献中多以毒邪来描述历节(尪痹)的病因病机,如《千金要方》“热毒流于四肢,历节肿痛”;《外台秘要》“风寒暑湿之毒因虚所致”(白虎病);《诸病源候论》“热毒气从脏腑出,攻于手足,手足则热,赤肿疼痛也”。现代诸多中医风湿名家治疗 RA 都强调解毒的重要性,如朱良春国医大师善用虫蛇类药以毒攻毒^[2],张鸣鹤老中医一直提倡清热凉血解毒^[3]。笔者多年研究的三水白虎汤^[4],还有中国中医科学院姜泉教授的清热凉血方^[5]都是以清热解毒立法,大量临床和实验证实了它们的效果。毒邪的几个特点:火热性、反复性、侵袭性、依附性、多变性在 RA(尪痹)的发生发展过程中都表现得非常充分。可以说,以毒邪致痹作为 RA(尪痹)的基本病机已经呼之欲出。这并不是标新立异,早在 2006 年的中国中西医结合学会风湿病年会上多位专家就进行过探讨,2011 年又有人提出了这一观点^[6]。有关这种毒邪的性质,目前提出的有热毒、湿毒、风毒、瘀毒等等,可以继续探讨,姑且提出“尪毒”做总的概括也未尝不可。

2 RA 毒邪致痹的中西结合认识

近 10 余年来对 RA 的病因学研究的重要发现是该病与吸烟和牙周炎的相关性,进一步的机制研究发现在合适的遗传背景个体中,吸烟可以诱发呼吸道的瓜氨酸化蛋白,并产生抗瓜氨酸抗体^[7];引起牙周炎的牙龈卟啉单胞菌的 α 烯醇酶瓜氨酸化后也能够产生抗瓜氨酸抗体^[8]。这些 RA 标志性抗体甚至可以在症状出现的 10 年前就存在体内,与中医学的“伏毒”、“积毒”概念不谋而合。RA 的中心病理——滑膜成纤维细胞增生、新生血管形成、炎症细胞浸润都与肿瘤病理有类似之处。进一步的研究发现,RA 的滑膜成纤维细胞发生了上皮间充质转化^[9],出现了类似肿瘤细

胞的生物学特征。而肿瘤目前的中医病机基本公认是“癌毒”所致,因此,提出 RA 毒邪致痹的病理生理基础是有根据的。

从临床治疗分析,以甲氨喋呤、来氟米特作为 RA 的锚锭药,这类药的主要药理作用是通过抑制嘌呤的合成来发挥细胞毒性作用,与中药雷公藤有相似之处。而雷公藤味苦性凉有大毒,《本草纲目拾遗》明确记载有清热解毒、祛瘀接骨之功效。因此,可以推理西医锚锭药具有中医解“癌毒”之功效。目前越来越广泛被应用的靶向治疗生物制剂,如 TNF- α 拮抗剂,作用靶点非常明确,就是要清除或阻断炎症细胞因子,起效快速。而多种炎症因子已被学术界部分认可为中医毒邪,因此,从临床治疗应答来看,解毒对癌痹的治疗也具有重要意义。

3 提出 RA 毒邪致痹的现实意义

3.1 治则治法应强调祛毒通痹 目前的教科书和一些方案、指南只是突出了一级痹证的共性规律和理法方药,对于癌痹这样一些二级疾病的特征性规律和相应理法方药的论述非常薄弱,不符合当今精准医学的发展趋势。有人会质疑,中医辨证难道不是精准医学吗?其实,证只是疾病的阶段演变,决定疾病发生发展的主导因素还是病因病机,所以强调治病求因。对于 RA 而言,不在病因病机上提出特征性学说或理论,习惯性思维的惰性就容易用已有的辨证论治来替代对疾病规律的探索。在已颁布的较为权威的诊疗方案中,痛风、骨关节炎、RA 的选方都是四妙散、乌头汤、羌活胜湿汤、独活寄生汤,RA 的中医临床疗效近 10 年来没有突破,很大原因是囿于旧有理论框架,有意无意地忽略或回避具有解毒通痹功效的药物,如雷公藤。作风湿病的临床工作者都明白,雷公藤对 RA 的疗效就像甲氨喋呤一样,已经不需要用统计数据去证实。国内的中医药相关专业组织应该推荐雷公藤这类卫茅科药物作为 RA 的锚锭药。把祛癌解毒列入 RA 的中医治则治法之中,才能从理论上和实践中解决上述困惑,提高临床疗效。

3.2 强化祛癌解毒药物或疗法的研发 国医大师朱良春从哲学高度指出,有是病,必有是药,这是自然界的生克规律。目前在国内应用和研究较多的具有祛癌解毒的药物有以雷公藤为代表的卫茅科植物,包括昆明山海棠、火把花根、南蛇藤、过山风等,临床疗效确切,但毒副作用也明显。还有可归属于二线祛癌解毒药的有青风藤、马钱子、虫蛇类药(全蝎、蜈蚣、僵蚕、露蜂房)以及传统清热解毒凉血药(虎杖、白花蛇舌草、金银花、青蒿等)。蜂毒疗法、发泡疗法也具有祛癌解毒作

用。祛癌的中医属性、分类、现代病理生理基础,以及与经典风寒湿热之邪的演变关系等等,都还需要大量的理论、临床和实验去进行研究。临床实践中,从中西医结合观点来看,也不必忌海把传统或生物慢作用抗风湿药物(DMARDs)视作祛癌解毒药,至少目前中医风湿医生都在广泛应用,但这类药的不良反应、价格、抗药性及单靶点的局限性,必然为中医药“祛癌解毒”提供了空间。祛癌解毒与辨证论治并不矛盾,是相得益彰的关系,但就目前国内的现状来看,更亟需加强祛癌解毒的研究。发展更多更好更安全的中医锚锭药或锚锭疗法应该成为中西医结合 RA 研究的重要方向。

参 考 文 献

- [1] Pan X, Lopez-Olivo MA, Song JH, et al. Systematic review of the methodological quality of controlled trials evaluating Chinese herbal medicine in patients with rheumatoid arthritis [J]. BMJ Open, 2017; 7: e013242. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013242.
- [2] 朱婉华主编. 朱良春益肾蠲痹法治疗风湿病[M]. 北京: 科学技术出版社, 2015: 122.
- [3] 张鸣鹤, 尹玉茹, 杜秀兰, 等. 清热解毒法治疗活动性类风湿性关节炎 163 例疗效总结[J]. 北京中医, 1990, 9(1): 16-17.
- [4] 杨敏, 肖长虹, 吴启富, 等. 三水白虎汤治疗活动期类风湿关节炎 59 例临床观察[J]. 新中医, 2006, 38(10): 53-54.
- [5] 姜泉, 冯兴华, 王承德, 等. 清热活血方治疗类风湿关节炎患者 71 例临床观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(6): 488-491.
- [6] 马武开, 姚血明, 唐芳, 等. 难治性类风湿关节炎中医病因病机初探[J]. 四川中医, 2011, 29(4): 35-36.
- [7] Ruiz EV, Gómara MJ, Peinado VI, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies in the serum of heavy smokers without rheumatoid arthritis. A differential effect of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(7): 1047-1050.
- [8] Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, et al. Antibodies to citrullinated α -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58: 3009-3019.
- [9] 赵晓峰, 肖长虹, 崔明珠, 等. 上皮间质转化与类风湿关节炎滑膜成纤维细胞的侵袭迁移[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(5): 351-353.

(收稿:2017-05-16)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶