

内生火热之毒致病特性探讨

张昕洋¹ 刘雪梅² 陈志刚³

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 北京中医药大学东方医院实验中心,北京,100078;
3 北京中医药大学东方医院病房十层脑病一科,北京,100078)

摘要 内生火热之毒(火毒)既是病理产物又是致病因素,其致病特性,引起当今中医学界广泛的关注和研究。火毒是在脏腑生理功能失调,气血津液运化失常的病理状态下,风、热、痰、瘀等诸邪内生,酿化蕴结,从热从火化生成毒,这是一个从量变到质变的过程。火毒一旦形成,除具有毒邪致病酷烈暴戾之性,突出特点是造成机体形质破坏,成为重大疾病临床突发、突变、进展,难治性疾病迁延恶化、难治难愈、难以逆转的主要原因和关键环节。

关键词 内生火热之毒(火毒);致病特性

Discussion about the Pathogenic Characteristics of Endogenic Fire-toxin and Heat-toxin

Zhang Xinyang¹, Liu Xuemei², Chen Zhigang³

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Experiment Center, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3 First Department of Brain Diseases, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract Endogenic fire-toxin and heat-toxin are collectively referred to as the fire-toxin. The fire-toxin is both a pathological product and a pathogenic factor. The pathogenic characteristics of the fire-toxin have attracted extensive attention and research in traditional Chinese medicine. The imbalance in the physiological function of Zang-fu, the damage in transportation and transformation of Qi-blood-body fluid, all these phenomena lead to a specific pathological state of human body. In this pathological state, the pathogenic factors (such as wind, heat, phlegm, blood stasis, etc.) are brewed and changed, turning into heat, then fire, finally the fire-toxin. This process is from quantitative change to qualitative change. Once the fire-toxin is formed, its cruel force destroys the substance of human body. Based on this prominent characteristic, the fire toxin is a key link in emergent occurrence, mutation, and evolvement of critical diseases, also a major cause of deterioration and refractoriness in refractory diseases.

Key Words Endogenic fire-toxin and heat-toxin (The fire-toxin); Pathogenic characteristics

中图分类号:R226 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.007

随着疾病谱的变化,人们愈发认识到重大、难治性疾病存在着多因素的、复杂的致病过程。针对此类疾病,从传统风、火、痰、淤、虚等病因病机出发辨证论治,已取得了一定疗效,但如何进一步提高,是当今形势对中医病因病机认识提出的新问题。目前,以清开灵注射液为代表的一批具有清热解毒功效的中药口服或注射液,用于临床治疗重大疾病突发、突变和进展期,难治性疾病迁延恶化等不同阶段,取得较好疗效。王永炎院士针对中风病急性期突发突变过程率先提出了“毒损脑络”的理论观点,随后近30年来,内生火热之毒(火毒)致病之说涵盖病种越来越多,病种涉及学科范围不断扩大,引起了愈发广泛的关注和研究。

1 何为内生火毒

生理状态下,人体脏腑各有所司,气血津液渗灌

濡养,若逢脏腑功能紊乱,体内气血失衡、运行失常之病理状态,则风从内起,热由内生,水聚成痰,血滞成瘀,风、热、痰、瘀等诸邪相互作用,蕴结不解而化火成毒。

“热”“火”“毒”三者异名同类,热盛为火,火为热极,聚火为毒,渐进渐强。中医学以取类比象的传统思维方法认识他们的致病特征,从而辨证论治。《素问·至真要大论》病机19条中属“火热”致病的条文数量、证候种类皆多于其他类病机,首创“火热”致病理论并赋予其显要地位。

热邪致病,具有急、烈、炎、上之性,火为热极,故性较之更甚,如清·《温热经纬》云:“火之为病,其害甚大,土遇之而焦,金遇之而熔,木遇之而焚,水不能胜则涸。故《易》曰:‘燥万物者,莫熯乎火’”。

火炽盛而聚,则成毒。《辞源》言“毒”为“苦恶

基金项目:国家自然科学基金项目(81774250); 国家国际科技合作专项(2015DFA31130); 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2012CB518406)

作者简介:张昕洋(1992.10—),男,硕士研究生在读,医师,研究方向:中医内科学脑病专业,E-mail:zhangxinyang1992@163.com

通信作者:陈志刚(1964.04—),男,硕士研究生,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗神经系统变性病、神经肌肉接头病及脑血管病等,E-mail:chenzhigang64@126.com

有害之物,伤害;痛;凶狠;猛烈,强烈”,可见毒之于机体,在火性基础上,更为损害之物、败坏之象。诸邪内生,既是病理产物,又是致病因素,酿化胶结,从热从火化生成毒,这是一个从量变到质变的过程。内生火毒一旦形成,除具有毒邪致病酷烈暴戾之性,突出特点是造成机体形质败坏,成为当今重大疾病临床突发突变、进展加重,难治性疾病迁延恶化、病情难治难愈和难以逆转的主要原因和关键环节。

2 火毒的认识过程

《黄帝内经太素·十二水》中首见“火毒”一词:“火毒入身,诸骨枯槁,经脉溃脓,名为恶火之病。火无善恶,火壮伤多,故名恶火也”,以“入身”后表现,提示火毒致病酷烈之性。东汉·张仲景《伤寒论·失音不语》:“火热薰灼心肺,所以神昏,即中风、喉暗、舌暗,亦不外乎此也……此热毒郁发,表里上下不通也”,说明火热毒成是中风之因。隋·巢元方《诸病源候论》:“风气相搏,变成热毒”,宋·《圣济总录·诸丹毒》:“热毒气暴发于皮肤间,不得外泄,则蓄热为丹毒”,指出邪气内蕴,化热成毒之机制。宋·《咽喉脉证通论》确言喉癌“因食膏粱炙博厚味过多,热毒积郁心脾二经,蒸于喉”。金·刘完素《素问病机气宜保命集》创“六气皆从火化”理论:六气之中,火热占二,余风、湿、燥、寒诸气经传变皆能化热生火。元·朱丹溪《丹溪心法·消渴》:“酒面无节,酷嗜炙博……于是炎火上熏,脏腑生热”,明·赵献可《医贯》:“论噎膈丹溪谓之得七情六淫,遂有火热炎上之化”,清·喻嘉言《寓意草》:“内因者,醇酒厚味之热毒,郁怒横决之火毒”,阐述饮食、情志因素失常与火毒内生的关系。清·余师愚《疫疹一得》:“瘟即曰毒,其为火也明矣”,清·张秉成《成方便读》:“毒者,火邪之盛也”,言明火与毒之递进关系。

20世纪80年代,王永炎院士总结前人对中风病病因病机的认识,结合临床经验,采用清热解毒开窍法治急性脑梗死,显著提高疗效,从而提出了“毒损脑络”的理论观点,更以“毒常蕴热,热为火之渐,火为热之极,毒为火之聚,火热蕴蓄不解成为火毒”,诠释热、火、毒之间联系。继之,不断有“毒损心络”“毒损肺络”“毒损肝络”“毒损肾络”等理论观点提出,阐释了心、肺、肝、肾等诸多系统的重大难治疾病发病或进展原因,但都没有离开对内生火热之毒的认识。

3 火毒致病特性

3.1 火毒致病酷烈暴戾,败坏形质是其突出特性

火毒之起,其性酷烈、暴戾,以败损脏腑正常功能、破坏机体有形实质为其显著恶果。酷烈,指其致病力道残酷猛烈,强力损害脏腑生理功能,故见重症、危症,病死率高。暴戾,言其善变易传,能于顷刻间广泛引起机体各部细胞、组织、器官等异常变化,遂成变证、坏证,难以救治。

冠心病起病,盖因痰浊闭阻、气滞血淤等实邪闭阻心络,碍其贯通营卫之功而渐成。实邪经时酿生火毒,耗损营阴,灼伤心络,不通不荣,遂发为猝然心痛,憋闷难忍,口干口臭,舌红苔黄厚、脉滑数,或沉迟无力等症;甚则真心痛,夕发旦死,旦发夕死,凶险难救。与此同时,冠心病急性期内炎性活动亢进,C反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、细胞间粘附分子-1(Intercellular Cell Adhesion Molecule-1, ICAM-1)等炎症反应因子异常增高,与机体表现的火热毒证密切相关;大量实验研究发现,清热解毒中药黄连解毒汤、复方荜茇合剂、心和颗粒剂等,在治疗冠心病有效的基础上,具有显著抗炎、抗血管内皮损伤作用,在一定程度上说明了火毒是致冠心病形质败坏的重要因素^[1]。

慢性萎缩性胃炎,由浅表性胃炎反复遭受胃黏膜上皮损害迁延发展而来。脾胃积损,食积、湿浊、痰凝内生,蕴而失和,久而由气入血,化热生火成毒。其酷烈之性,致使胃黏膜呈充血、水肿、浸润、糜烂等活动性炎性状态,症见泛酸烧心、胃脘灼痛、消化道出血等,正是“热客于胃,烦心心痛,目赤欲吐,呕酸善饥”(《素问·至真要大论》);胃络受伤,而见萎缩、肠化、颗粒样结节样增生等,久而异变,形质成癌。

糖尿病患者长期高糖环境酿生葡萄糖诱导的火热之毒,是导致病情进展的关键因素:它能引起不可逆的胰岛 β 细胞损伤、TNF- α 等多种炎症反应因子水平升高,促进肾小球系膜细胞异常增殖,导致糖尿病肾病甚至肾功能衰竭等肾络损伤之重症发生;同时降低机体免疫功能,并发多种感染,败坏有形实体^[2-3]。千金黄连丸、三黄石膏汤等一派清热解毒方药在糖尿病治疗中取得的显著降糖成效,盐酸小檗碱拮抗胰岛 β 细胞损伤作用的发现,侧证了糖尿病火热之毒败坏形质的致病特点^[4-6]。

急性脑梗死发病之初,在半身不遂、肢体麻木、舌蹇难言等症状基础上,火毒证一旦形成,即见昏瞢、不语、呼吸急促、口中异味、口干大渴、腹胀便秘、面暗脉疾、痰浓色黄等,其关键在于神志改变,即病

情由中经络向中脏腑转化;此外,火毒证患者常同时表现出热势不解和血压骤变,甚则猝死,尽显酷烈暴戾之性^[7]。脑缺血后激活炎症级联反应,产生大量超出机体清除能力的自由基和代谢物质,形成一系列毒性效应,最终导致神经细胞凋亡和死亡、组织坏死,是中风病情危重难治的关键所在^[8-9]。大量临床实践及实验研究显示,清热解毒中药苦碟子注射液能显著改善急性脑梗死患者神经功能缺损及火毒证候,同时调节异常升高的 IL-6、神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific Enolase, NSE)、氧化低密度脂蛋白(Oxidized Low-density Lipoprotein, Ox-LDL)以及血小板聚集等指标,还可通过降低 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 α(Rho Associated Coiled Coil Containing Protein Kinase α, ROKα)在缺血区的表达、抑制蛋白激酶 Cδ(protein kinase C δ, PKCδ)/豆蔻酰化富丙氨酸激酶 C 底物(Myristoylated Alanine-rich C kinase Substrate, MARCKS)通路的活性发挥脑保护的作用,这些结果都证实着火毒败坏形质的重要作用^[10]。

此外,还有 SARS“毒损肺络”导致诸多炎症反应因子异常高表达,类风湿关节炎“热毒蚀骨”促进骨形成和骨吸收活动亢进,系统性红斑狼疮热毒在内浸淫五脏六腑、在外侵蚀皮肉筋骨脉等,诸多火毒损害生理功能、异化机体实质类现象,在此不一一详述^[11]。沿此思路,我们使用 CNKI(China National Knowledge Internet)高级检索功能,根据发表年度检索,剔除重复相近,筛选出近 20 年(1998-2017)与中医“火(热)毒”相关文献共计 2 477 篇。将这些文献按照病种所属临床学科分类,发现其内容涉及内、外、妇、儿、肿瘤、皮肤性病、五官等各科(内科为其中最多。见表 1、图 1)。充分说明内生火毒致病酷烈暴戾之特征,广泛涵盖各领域疾患;由量变到质变,推动机体各部形质败坏。

表 1 中医“火(热)毒”相关文献涉及的临床学科分布

科别	纳入文献数(篇)	百分比(%)
内科	1 473	59.47
肿瘤科	449	18.13
皮肤性病科	183	7.39
外科	147	5.93
儿科	91	3.67
五官科	54	2.18
妇科	54	2.18
其他(骨科、男科、毒瘾、戒断综合征、核辐射)	26	1.05
总计	2 477	100

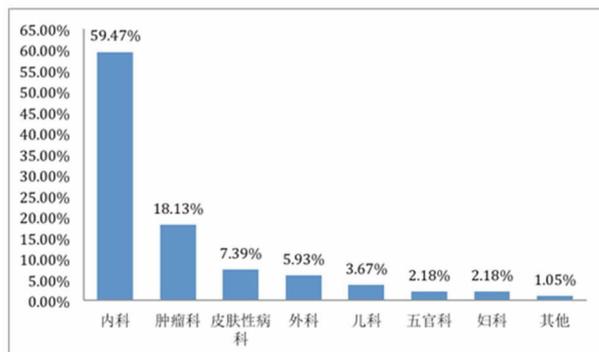


图 1 中医“火毒”“热毒”相关文献涉及的临床学科分布

3.2 火毒是重大疾病突发突变,进展加重的重要原因 火毒之成,源于传统病因导致的病理状态下,机体脏腑功能运行失常,气血津液代谢障碍,病理产物丛生,蓄积酿热,化火成毒。作为病因,其证候保留传统病因致病特点,且与患者素体性质相关;作为病理产物,其显现推动症状突发突变,标志病势亢盛骤急,加速机体走向衰亡,实为病情进展加重之重要原因。

高血压病多隐匿起病,难以察觉。如若任其发展,在七情不遂、五志过极、饮食失节等因素的刺激下,可见病势急变,病情生疑,变证层出不穷之危象,呈现出气血逆乱、脏腑伐伤、肝肾阴液亏耗等火毒内生证候,重者晕厥,甚至发展为中风,危笃难救。临床观察安宫牛黄丸治疗高血压病,以清热解毒开窍法取得成效为重心,从治疗学上证明了火热之毒在高血压急症病情突变中的关键推动作用^[12]。

慢性阻塞性肺疾病患者,久伏宿痰于娇脏之内。宿痰偶感外邪触动,遂化热生火,若不得控,火聚成毒,毒势壅起,戕害机体。其力道之强,转折之剧,促使咳嗽、气喘等慢性症状,骤变为喘急、痰堵、神昏、呼吸难续等危重之候,机体状态急转直下。现代研究发现,白三烯 B4(Leukotriene B4, LTB4)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)等与内生火毒特质相似的炎症反应因子,在本病进展过程中过度释放,引起肺结构破坏等诸多恶果,侧证火毒具有推动病情变化、加剧之效^[13-14]。

慢性乙型肝炎患者,起病表现以乏力纳呆、腹胀恶心、口苦目黄、胁肋胀痛等肝郁脾虚类症状为主。病情进展至中度,湿热之象普遍显现。继之,当蜘蛛痣肝掌、肝脾肿大,舌暗红苔黄腻,病毒复制活跃,肝功能持续受损等诸多火热毒症群起之时,可知湿热疫气凝结日久,毒性已成,毁坏肝脾诸脏,伤及气血阴阳,病情进展至深^[15]。

基于数据挖掘方法研究发现,急性脑梗死发病 3~5 d 时间段内,患者火毒证若成,则病情较因于风、

火、痰、瘀、虚等致病的临床表现,更显危重、猛烈、势盛,且多由中经络向中脏腑转化。同时缺血性中风起病时,风、痰、瘀证占 58.5%,而热证仅为 27.3%,提示火热或火毒之象虽存在于缺血性中风始发状态中,但其更突出的作用是推动病情进展加重^[16]。

表 2 中医“火(热)毒”相关文献年代分布

年份	纳入文献(篇)	百分比(%)	年份	纳入文献(篇)	百分比(%)
1998	39	1.57	2008	140	5.65
1999	30	1.21	2009	147	5.93
2000	31	1.25	2010	182	7.35
2001	43	1.74	2011	189	7.63
2002	55	2.22	2012	194	7.83
2003	68	2.75	2013	216	8.72
2004	70	2.83	2014	213	8.60
2005	84	3.39	2015	211	8.52
2006	79	3.19	2016	210	8.48
2007	106	4.28	2017	170	6.86
			总计	2 477	100.00

我们依前文方法,对近 20 年与中医“火(热)毒”相关文献按年代分别计数,结果显示随年代推进,此类文献数量呈总体上升趋势,2013-2017 的 5 年间这一数量是 1998-2002 同期的 5 倍有余(见表 2、图 2),足见在疾病种类未有明显变化的近 20 年,中医学界在对各类疾病原有病因病机认识的基础上,日益重视内生火毒推动重大疾病突发突变和进展加重的关键作用。

3.3 火毒是难治性疾病迁延恶化,难治难愈的关键环节 火毒之果,因其酷烈暴戾,常能深入脏腑,损伤正气,秽浊藏匿,蓄势待发,故有胶着留恋,缠绵难愈之性。毒发愈刚猛,正气愈虚弱,气、血、阴、阳、经络等难维常态,甚则恶变,终至功能殆尽,亡阴亡阳,生命垂危。

火热之毒,位列肺癌诸毒之首。六淫七情、痰淤互结、吸烟不节、污物射线,久而化火成毒,以充斥肺窍,燔灼肺体,拂郁肺气,衰减正气,直至恶积铸成,

正是“癌者上高下深,岩穴之状,颗颗累垂,热毒深藏”(宋·杨士瀛《仁斋直指附遗方论》)。从无形到有形,从肺脏波及诸部,经气血阴阳渐衰、五脏六腑俱损,终于不治。针对肺癌实证证素的研究结果显示,热毒要素主要出现在美国东部肿瘤协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale, ECOGPS)较高的晚期患者^[17];分析 107 例非小细胞肺癌患者中医证型和预后的关系,发现热毒炽盛型患者总生存期和中位生存期均最短。“火毒上熏,久郁热积,灼腐肺叶,则出秽气,如臭蛋逼人。虽迁延,终不治”。(清·赵谦《医门补要》)以上诸多研究证据,无不指出火热之毒之于肺癌,是迁延恶化,难治难逆,性命消亡之关键。

溃疡性结肠炎一疾,若外感暑湿,内伤饮食、五志郁极等使动因素经时不除,可酿制火毒。其酷烈火性,熏灼肠络,伤营入血,遂腐肉成脓,迫血妄行,即见便下脓血甚则全血。此类火毒,若药后未清,羁留肠间,则正气无力复至,新血难以化生。再结湿淤,藏匿于虚,根深蒂固,久久难祛,稍遇引动,又见急性复发,如此恶性循环,终于癌变。在运用解毒宁络汤、藤苓安肠汤等一系列清热解毒中药治疗本病的研究中,均有复发率显著降低的发现,可见火毒潜伏,是溃疡性结肠炎迁延难愈之宿根^[18]。

血管性痴呆可急性或亚急性起病,以病情易波动且在波动中不断下滑为明显特征。其病程多在平台、波动、下滑 3 期交替更迭的过程中呈阶梯样进展,一般不可逆转。不同于平台期和波动期内肝脾肾虚,痰瘀渐盛之候,下滑期火毒酿成,是病情恶化的关键,多表现为:表情淡漠、双目无神、不识事物、面垢红赤、口气臭秽、溲赤便干或二便失禁、肢麻颤动、舌强语蹇、烦躁不安甚则狂躁、苔厚腻、脉浮弦大等^[19]。针对卒中后认知障碍与中医证型关系的研究发现,较其他证型,热毒内盛证对卒中后认知损害

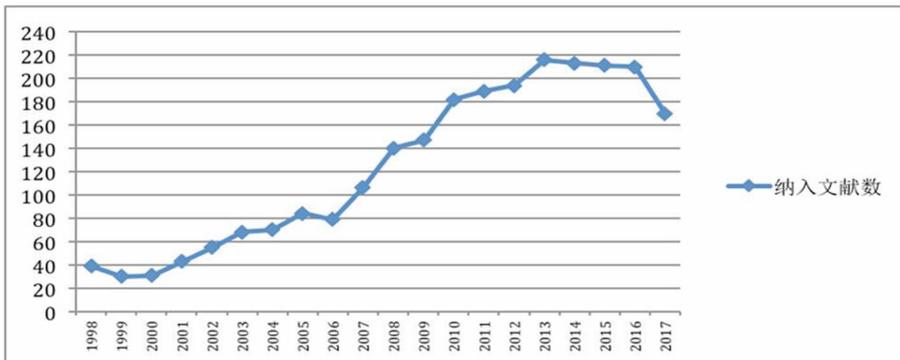


图 2 中医“火(热)毒”相关文献年代分布趋势图

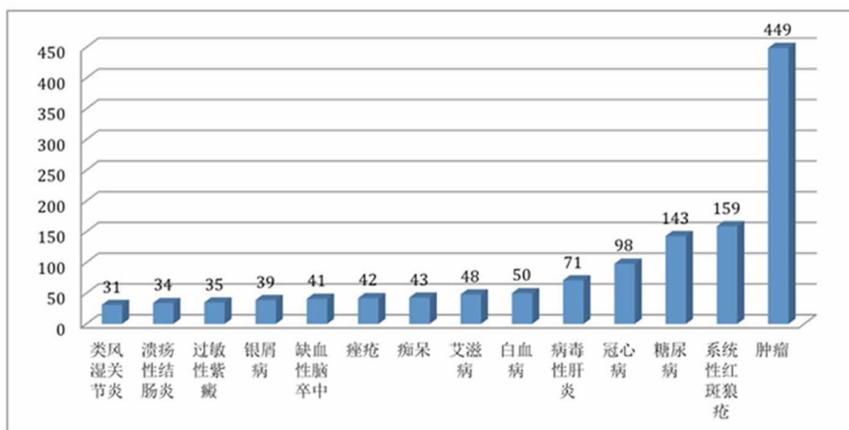


图3 被30篇以上中医“火(热)毒”相关文献论述的疾病

危险度更高,证明了火热之毒通过损络伤髓,以达夺扰神明之效。毒损之后,患者在较前更低的智能水平上,再次进入平台期,如此循环趋下,迁延难逆,终成呆傻愚笨,灵机丧失。

我们发现,近20年与中医“火(热)毒”相关文献论述疾病共317种,疾病按照被纳入文献论述篇数的多少(30篇以上),由多到少排序依次为:肿瘤(以肺癌为主)449篇,系统性红斑狼疮159篇,糖尿病143篇,冠心病98篇,病毒性肝炎(以乙型病毒性肝炎为主)71篇,白血病50篇,艾滋病48篇,痴呆43篇,痤疮42篇,缺血性脑卒中41篇,银屑病39篇,过敏性紫癜35篇,溃疡性结肠炎34篇,类风湿关节炎31篇。见图3。纵观上述疾病,除本文中详述例证之外,仍无一不属难治类疾病,且多以迁延恶化、难以逆转其特征。这一现象再次提示我们,火毒作为病理产物和致病因素,不仅与疑难重症的发生、发展过程密切相关,更是其迁延恶化过程中的关键动因。

4 结语

综上所述,火毒作为推动重大难治类疾病发生和进展恶化的关键因素,对其展开系统、深入研究的必要性不言而喻。本文从临床现象出发,尝试归纳火毒致病之特性,以助形成理论、提高疗效。但仍有不少问题亟待研究,如:如何针对火毒致病之诸多特性,进行合理量化、靶标化、客观化?再如火毒酷烈暴戾,又如何从伐伤五脏,击溃正气方面体现?尚需日后进一步探讨。不足之处,敬请指正。

参考文献

[1] 丁书文,李晓,李运伦.热毒学说在心系疾病中的构建与应用[J].山东中医药大学学报,2004,28(6):413-416.
 [2] 庞博,赵进喜,王颖辉,等.糖尿病清热解毒治法探讨[J].中华中医药杂志,2011,26(7):1471-1474.
 [3] Liang YJ, Chen SA, Jian JH. Peroxisome proliferator-activated receptor

δ downregulates the expression of the receptor for advanced glycation end products and pro-inflammatory cytokines in the kidney of streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 43(1-2):65-70.

[4] 陈可冀.23例糖尿病的疗效观察[J].中医杂志,1961,2(5):19-21.
 [5] 李德珍.施今墨治疗糖尿病探析[J].中医杂志,2001,42(5):261-262.
 [6] 李素迎,姚运伟,伍忍.盐酸小檗碱对链脲霉素致大鼠离体胰岛B细胞损伤的影响[J].中国现代医学杂志,2002,12(18):6-7,10.
 [7] 余学杰,李书珍,李晓燕,等.中风病“火毒”证候分析[J].中医学报,2015,30(2):222-224.
 [8] 王永炎.关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J].中国中西医结合杂志,1997,17(4):195-196.
 [9] Li G, Xu R, Cao Y, et al. Interleukin-21 polymorphism affects gene expression and is associated with risk of ischemic stroke[J]. Inflammation, 2014, 37(6):2030-2039.
 [10] 王凤丽,郭蓉娟,陈志刚,等.急性脑梗死从火毒论治的理论基础与实践依据[J].北京中医药,2015,34(10):797-800.
 [11] 郑少平.化斑解毒饮治疗系统性红斑狼疮热毒炽盛证的临床研究[J].中国中医药科技,2000,7(1):3-5.
 [12] 卢守谦,王艳秋.安宫牛黄丸治疗高血压临床观察[J].黑龙江中医药,1996,25(2):11.
 [13] 陈玉龙,王庆其,司富春.试论毒与慢性阻塞性肺病的关系[J].上海中医药大学学报,2003,17(4):37-39.
 [14] 雷燕,黄启福,王永炎.论瘀毒阻络是络病形成的病理基础[J].北京中医药大学学报,1999,22(2):8-10.
 [15] 宁瑞男.清肝解毒法治疗湿热毒瘀型慢性乙型肝炎的临床研究[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2016.
 [16] 黄宇虹,张伯礼.中风病发病时中医证候特点浅析[J].天津中医药大学学报,2007,26(2):59-60.
 [17] 沈敏鹤,阮善明,舒琦瑾.肺癌中医实证证候要素与临床相关因素的单因素分析[J].世界中医药,2008,3(4):209-212.
 [18] 王瑞.基于“热毒损伤络脉”学说论治溃疡性结肠炎(活动期)的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2017.
 [19] 翟盼,张蓓蓓,陈俊,等.浅析从毒论治血管性痴呆[J].湖北中医杂志,2015,37(11):58-59.