

周文祥增效减毒方治疗糖皮质激素副作用临床经验

张超越¹, 周文祥^{2*}

¹湖北中医药大学, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年7月13日; 录用日期: 2022年9月12日; 发布日期: 2022年9月19日

摘要

中医认为外源性大剂量糖皮质激素及其副作用类同于“壮火”、“壮火食气”。周文祥教授辨糖皮质激素诱导阶段、减量维持及停药阶段副作用主证分别为阴虚火旺火毒炽盛证、脾肾亏虚证, 并根据肾脏病病理特点, 注重控制感染, 多选用归肾经药物, 拟增效减毒方治疗糖皮质激素治疗肾脏疾病副作用取得良好效果。

关键词

糖皮质激素, 副作用, 肾脏疾病, 增效减毒方

Wenxiang Zhou's Clinical Experience in the Treatment of Glucocorticoids Side Effects with Zengxiaojiandu Prescription

Chaoyue Zhang¹, Wenxiang Zhou^{2*}

¹Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jul. 13th, 2022; accepted: Sep. 12th, 2022; published: Sep. 19th, 2022

Abstract

Traditional Chinese medicine believes that exogenous large doses of glucocorticoids and their side

*通讯作者。

effects are similar to “excessive fire” and “excessive fire consuming qi”. Professor Wenxiang Zhou identified the main side effects of glucocorticoids induction stage, reduction of maintenance stage and withdrawal stage as Yin deficiency fire flaming fire poison, deficiency of spleen and kidney, and according to the pathological characteristics of kidney disease, pay attention to the control of infection, choose more drugs to return to the kidney, prescribing Zengxiaojiandu Prescription has achieved good effect in treating side effects of glucocorticoids therapy for kidney diseases.

Keywords

Glucocorticoids, Side Effect, Kidney Disease, Zengxiaojiandu Prescription

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)由肾上腺皮质分泌,受下丘脑-垂体-肾上腺素轴(HPA轴)的调控。生理性糖皮质激素对于调节糖、蛋白质、脂肪代谢及钾、钠和水代谢、维持机体稳态发挥重要作用。外源性糖皮质激素有抗炎、抗毒、抗休克和免疫抑制作用,广泛应用于临床。在肾脏疾病中,常用远超生理剂量的糖皮质激素来治疗原发性肾病综合征、多种肾小球肾炎等,在治疗疾病的同时,也会带来副作用,如感染、代谢紊乱(如水、电解质、血糖、血脂、蛋白质)、体重增加、骨质疏松、股骨头坏死以及治疗过程中可能出现的停药反应、反跳现象、激素依赖等[1]。中医药联合糖皮质激素能避免或减轻激素不良反应、提高疗效。笔者跟师于全国名老中医药专家管竞环教授学术继承人、国家临床肾病重点专科(中医)学术带头人、中管局肾病重点专科学术带头人周文祥主任,周师继承管老经验,对中西医结合治疗肾脏疾病积累了较丰富的临床经验,拟增效减毒方治疗糖皮质激素治疗肾脏疾病副作用取得良好效果,现将经验分享如下。

2. 中医对激素的认识

《素问阴阳应象大论》云:“壮火之气衰,少火之气壮;壮火食气,气食少火;壮火散气,少火生气。”张介宾《类经·阴阳类》曰:“阳和之火则生物,亢烈之火反害物,故火太过则气反衰,火和平则气乃壮。壮火散气,故云食气,犹言火食此气也。……此虽承气味而言,然造化之道,少则壮,壮则衰,自是如此,不特专言气味者。”张介宾将药食气味之火推演到生理之火和病理之火,认为“少火”是平和之阳气,“壮火”是亢盛之阳气。中医认为生理剂量的糖皮质激素对机体代谢及生长发育的促进作用类似于具有温煦脏腑组织、促进功能活动的“少火”、“生理之火”;外源性超生理剂量糖皮质激素对机体产生的代谢紊乱、免疫抑制类同于具有亢奋之性、能损耗正气的“壮火”、“病理之火”。

3. 证候演变

3.1. 肾脏疾病本身病机

肾为水火之脏,内寓元阴元阳,主藏精,其病位较深、病程绵长。肾脏病常见血尿、蛋白尿、水肿等临床表现。脾肾亏虚,统血无权则见血尿;脾肾虚损,升清摄精藏精无权则见蛋白尿;脾失健运,肾失气化,水湿内停,泛滥内外则见水肿[2]。湿热(毒)、瘀、痰浊既是病因病邪,又作为病理产物,可加重病情,使疾病更加缠绵难愈。基于肾脏的微观病变,炎症状态、免疫复合物沉积及肾脏微循环障碍是

肾脏病发生和进展的病理基础, 这符合湿与热的病患特点, 中医辨证为湿热毒邪所致的病理变化。肾脏疾病过程中机体血液的“浓、粘、聚、凝”的病理过程属于中医学血瘀范畴。肾脏疾病的血脂升高可视为微观痰浊[3]。肾脏疾病病机多总属本虚标实。本虚以脾肾亏虚为主, 肾虚为关键; 标实见湿热(毒)、瘀、痰浊等邪实。在肾脏疾病进程中使用外源性激素必将干扰本身的病理变化, 从而导致一系列改变, 并呈现一定规律性演变。

3.2. 证候演变

激素在治疗肾脏疾病时多遵循“起始足量、缓慢撤减、维持时间长”的用药原则, 随着不同用药阶段, 中医证候也产生一系列的演变规律。具体为① 诱导阶段: 大剂量激素使用导致药物蓄积, 代谢紊乱, 多表现为类肾上腺皮质功能亢进症。外源性大剂量糖皮质激素增加, 类同“壮火”、“壮火食气”, 阳热之甚, 煎灼真阴, 肾阴虚不能制阳, 虚阳浮越, 使机体呈现阴虚火旺、热毒炽盛状态, 并易兼夹它证, 如阳热与水湿搏结, 湿热蕴结; 肾阴不足, 心阳偏亢, 心肾不交, 心神失养; 阴虚不能制阳, 阳升无制, 风气内动; 虚火内生, 中灼脾胃, 胃热津伤等。② 减量维持或停药阶段: 长期外源性大剂量激素应用后负反馈抑制 HPA 轴功能使自身激素分泌减少, 肾上腺腺体逐渐萎缩, 导致肾上腺皮质功能不全。外源性激素的撤减后, 引起自身体内激素水平低下。“壮火食气”使机体渐成气阴两虚证, 尤其在减量后期及维持期, “壮火”渐去, 外源性阳热减少, 体内阳气不足显露, 并阴阳互根, 阴损及阳, 阳气无以化生, 使机体渐成阴阳两虚之证。因此, 随着激素不同用药阶段, 机体随之产生阴虚火旺、热毒炽盛 - 气阴两虚 - 阴阳两虚证候的演变规律。

4. 分阶段论治

4.1. 诱导阶段

以阴虚火旺、热毒炽盛为主证。症见五心烦热、口燥咽干、潮热盗汗, 舌红少苔脉细数。治以滋阴降火、清热解毒, 选用增效减毒 1 号方。方剂组成: 知母 10 g, 黄柏 10 g, 墨旱莲 12 g, 女贞子 12 g, 金银花 10 g, 连翘 10 g, 半边莲 10 g, 牡丹皮 10 g, 赤芍 10 g, 川芎 10 g, 白芍 10 g, 莲子 15 g, 芡实 15 g, 金樱子肉 10 g。方中知母、黄柏滋肾阴而降虚火, 二药配伍直入下焦, 引药下达, 使药力达于病所[4]; 女贞子、旱莲草滋肾养阴; 金银花、连翘清热解毒, 二药并走于上, 清气凉血, 清热解毒功效倍增。半边莲清热解毒, 兼能利尿消肿。牡丹皮、赤芍、川芎活血化瘀; 白芍养血敛阴, 使散敛有度, 补泻有法; 莲子、芡实益肾固精, 金樱子固精缩尿, 补涩兼施。全方共奏滋阴降火、清热解毒之功。合并心神失养, 症见失眠、多梦者, 加用首乌藤 10 g、酸枣仁 10 g、柏子仁 10 g 养心安神; 合并胃热津伤, 症见消谷善饥、胃脘嘈杂者加石膏 30 g、沙参 10 g、麦冬 10 g 清胃热, 滋阴润燥; 合并湿热蕴结, 熏蒸颜面皮肤, 症见皮肤痤疮、疖肿、疮疡者加紫花地丁 10 g、枳壳 10 g、土茯苓 10 g、苦参 10 g 清热祛湿, 解毒疗疮; 合并风气内动, 症见手足搐搦者, 重用白芍 20 g 柔肝舒筋, 加生地 20 g、龟甲 10 g、阿胶 10 g 滋阴潜阳。

现代药理研究显示知母 - 黄柏药对有抗炎、降糖、降脂作用[5] [6]。钱宏梁等[7]发现知母 - 黄柏能纠正与保护轻度低下状态的肾上腺皮质功能。现代药理研究显示墨旱莲、女贞子有保护肝肾、抗骨质疏松、调节免疫作用[8]。丹皮酚可显著提高其脾脏指数和胸腺指数等指标, 增强免疫功能[9], 从而预防糖皮质激素引发的各种感染的发生。

4.2. 减量维持或停药阶段

以脾肾亏虚为主证, 症见气短懒言、神疲乏力、腰膝酸软、畏寒肢冷。舌淡苔白脉沉。治以健脾益

气, 温肾助阳。此用药阶段逐渐加入益气、温阳药, 根据气虚、阳虚偏重合理用药。选用增效减毒 2 号方, 方剂组成生黄芪 20 g, 太子参 15 g, 酒萸肉 15 g, 山药 15 g, 茯苓 15 g, 川牛膝 10 g, 牛膝 10 g, 制附片 5 g, 桂枝 10 g, 桑螵蛸 10 g, 覆盆子 10 g, 菟丝子 10 g, 续断片 15 g, 盐杜仲 15 g, 烫狗脊 10 g, 淫羊藿 10 g。方中黄芪、太子参健脾益气; 酒萸肉、山药、茯苓健脾益肾固精; 附子、桂枝温助肾阳, 微微生火, 鼓舞肾气; 桑螵蛸、覆盆子益肾固精; 川牛膝、牛膝引诸药入肾经, 兼能活血化瘀, 使全方补而不滞; 阳虚甚者加菟丝子、续断片、盐杜仲、烫狗脊、淫羊藿补肾助阳。全方共奏健脾益肾之功。

现代药理学研究显示黄芪、太子参有抗炎、增强免疫、降糖、降脂作用[10]。刘兰涛等[11]对大鼠肾上腺切除糖皮质激素水平低下可还原部分肾阳虚证表型, 并予以皮质酮和金匱肾气丸治疗均一定程度减轻其部分肾阳虚证表型。现代研究显示杜仲、淫羊藿能兴奋肾上腺皮质功能, 具有类激素作用[12]。

5. 经验总结

5.1. 总的组方原则增效与减毒

增效即针对蛋白尿、血尿等肾脏病常见临床表现予以减少蛋白尿、血尿药物, 协同激素治疗作用。蛋白尿、血尿亦属人体精微物质, “精气”宜藏而不宜泄, 其主要依赖脾肾功能, 脾失固摄, 肾失封藏则精气下泄, 故予以莲子、芡实、金樱子等健脾益肾固精。针对激素使用过程中出现的激素副作用, 结合激素用药演变规律分为以阴虚火旺、热毒炽盛为主的诱导阶段和以脾肾亏虚的减量或停药阶段施治, 缓解临床症状, 减轻毒副作用, 即减毒。增效与减毒并举, 以期起到促进激素诱导阶段的顺利进行, 减少并发症的发生, 缩短疾病缓解时间, 减少疾病复发的效果。

5.2. 注重控制感染

肾病患者机体免疫力低下, 长期大剂量使用激素易诱发或加重感染, 导致疾病加重或迁延不愈, 所以应首先发现并积极控制感染。感染常见的有呼吸道、扁桃体、皮肤等感染。感冒、上呼吸道感染常在辨证的基础上加用祛风解表类中药, 如荆芥、防风等, 必要时抗生素治疗。扁桃体发炎常在辨证的基础上加用解毒利咽类中药, 如金银花、连翘、桔梗、甘草等, 且待病情稳定后可考虑手术摘除。皮肤化脓性疾病常在辨证的基础上加用清热解毒利湿类中药, 如苦参、土茯苓等, 注重患处护理清洁, 及时清除脓性分泌物, 内外合治。

5.3. 多选用归肾经药物

徐灵胎《医学源流论》云: “不知经络用药, 其失也范, 必无捷效; 执经络而用药, 其失也泥, 返能致害”。正确对待归经理论, 运用归经理论指导药物运用临床取得效专力宏的效果。管竞环以经验肾衰方及用归肾经且药味功效相同的药物替换原方中非肾经的药物组成新方分别为对照组和治疗组, 观察其治疗慢性肾衰患者 2 个月后结果发现, 两组之间有效率没有显著性差异, 但治疗组症状积分改善上优于对照组[13]。周师在辨证用药时, 多选用归肾经的中药, 如出现湿热证选用知母、黄柏、苦参、土茯苓等归肾经的清热利湿药; 出现气阴两虚证选用西洋参、山药等归肾经的补气滋阴药; 出现血瘀证选用益母草、牛膝等归肾经的活血化瘀药; 出现水湿证选用茯苓、泽泻等归肾经的利水渗湿药; 出现外感选用防风等归肾经的解表药。当然, 根据辨证选药也可超出这个范围, 出于其中而不拘于其中。

6. 验案举隅

向某, 男, 18 岁。2021 年 4 月 8 日初诊。患者因 2020 年 9 月体检发现尿蛋白、血尿阳性, 于其他医院行肾活体示 IgAN (M1E0S1T0-C0), 予以培哚普利及尿路胶囊优化支持治疗 6 个月, 期间多次查尿蛋

白波动于±~2+, 潜血 2+~3+, 为求中西医结合治疗, 遂至周师门诊就诊, 查尿蛋白 3+, 尿红细胞 2+, 变形红细胞 70%; 尿蛋白肌酐比值测定: MALB 1496 mg/L, ACR 943 mg/g, PCR 1.39 g/g, 血清肌酐 80 μmol/L, 建议糖皮质激素治疗, 遂加以甲泼尼龙 40 mg/d 晨起空腹顿服, 并予以补钙等对症治疗。服用 1 月后复诊出现失眠、烦躁, 偶有心慌。舌红苔薄黄脉微数。辨证为阴虚火旺, 心神失养。治以滋阴清热, 养心安神。拟方: 知母 10 g, 黄柏 10 g, 墨旱莲 12 g, 女贞子 12 g, 白茅根 10 g, 小蓟 16 g, 地榆炭 10 g, 川芎 10 g, 莲子 15 g, 芡实 15 g, 首乌藤 15 g, 酸枣仁 12 g, 柏子仁 10 g, 茯神 16 g, 益智仁 10 g, 合欢皮 10 g。服药两周后, 睡眠较前好转, 再以上方加减治疗 1 月, 患者自觉症状明显缓解。患者糖皮质激素减量至 16 mg/d 时出现倦怠乏力, 易疲劳, 腰膝酸软, 舌淡苔薄白, 脉沉。证属脾肾亏虚。予以方药生黄芪 15 g, 太子参 15 g, 酒萸肉 15 g, 山药 15 g, 茯苓 15 g, 白术 15 g, 牛膝 10 g, 制附片 5 g, 桂枝 10 g。后以上方加减治疗 2 月, 患者自觉症状消失, 复查尿检示: 尿蛋白(trace), 尿红细胞 1~2 个/HP。后定期随访 3 月, 症状稳定, 尿检未见明显波动。嘱患者可停药观察, 定期检测尿液分析。

按: IgAN 患者经优化支持治疗半年, 蛋白尿未见缓解并较前增多, 予以加用激素治疗。诱导阶段患者出现明显激素副作用, 辨为阴虚火旺, 心神失养, 以滋阴降火, 宁心安神为法组方, 缓解临床症状, 有助于病情恢复; 在激素减量阶段, 火热征象减轻, 以脾肾亏虚为主, 气虚偏重, 佐以补肾助阳。经过治疗后, 患者病情控制稳定。

7. 结语

糖皮质激素在临床上用作有效的抗炎和免疫抑制剂, 获得疗效的同时, 也会带来许多副作用。在治疗肾脏疾病过程中, 根据肾脏疾病特点及激素作用产生的规律变化, 将中医药和激素有机结合起来治疗肾脏疾病, 能起到良好的增效减毒作用。目前 GCs 在临床上凭经验使用, 其作用机制尚未阐明。中医药治疗激素副作用取得良好临床效果, 展望依托现代分子生物学和现代实验技术的发展, 进一步研究中医药治疗 GCs 副作用的具体机制, 能更好地为临床应用提供理论依据。

参考文献

- [1] 卫生部办公厅关于印发《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》的通知[J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2011(3): 58.
- [2] 聂莉芳, 徐建龙. 运用补法治疗慢性肾脏病的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(5): 377-380.
- [3] 沈庆法, 主编. 中医肾脏病学[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2007: 52-80.
- [4] 丁元庆. 《兰室秘藏》应用知母黄柏之浅识[J]. 中医函授通讯, 1995(2): 14-15.
- [5] 邱昆成. 药对知母-黄柏的降糖作用及基于液质联用技术的化学物质研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [6] 王瑞成, 谢培, 雷莉妍, 等. 知母-黄柏药对抗炎药效部位筛选及作用机制研究[J]. 中药材, 2019, 42(2): 409-413.
- [7] 钱宏梁, 潘志强, 李亚, 等. 不同中药药对调节氢化可的松药源性证候小鼠肾上腺皮质功能的研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2383-2389.
- [8] 黄少杰, 陈海霞, 牟菲, 等. 二至丸化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6617-6619.
- [9] 翟春梅, 孟祥瑛, 付敬菊, 等. 牡丹皮的现代药理学研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 109-114.
- [10] 钟赣生. 中药学(全国高等中医院校“十三五”规划教材)[M]. 第 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 371-373.
- [11] 刘兰涛, 陶琳琳, 周文江, 等. 肾上腺切除大鼠肾阳虚证表型的观察及皮质酮和金匱肾气丸干预对其表型的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1786-1792.
- [12] 梅全喜, 主编. 现代中药药理与临床应用手册[M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 769-772, 778-780.
- [13] 吴文莉, 马威, 管竞环. 疾病归经在中医临床中的应用探讨[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2630-2631.