

解毒祛瘀滋肾方加减对激素治疗系统性红斑狼疮 不同阶段的增效减毒作用*

徐晨婷, 余毅, 李海昌, 温成平[△]

(浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: 糖皮质激素(glucocorticoid, GC, 以下简称激素)是治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的重要药物,但具有较大的副作用,中药对激素治疗 SLE 具有增效减毒的作用。解毒祛瘀滋肾方是本学科带头人范永升教授多年临床经验的结晶,本方清热解毒,活血化瘀,益肾养阴,达到标本兼治的目的。临床观察,在轻中度系统性红斑狼疮不同阶段,应用不同剂量激素,患者临床表现不一,通过辨证论治,使用解毒祛瘀滋肾方为基础方化裁加减,能达到增效减毒的作用,并减少激素用量,减轻或消除副作用。

关键词: 解毒祛瘀滋肾方; 糖皮质激素; SLE; 不同阶段; 增效减毒

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)03-0068-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.03.017

系统性红斑狼疮是以自身抗体产生和免疫复合物清除障碍并导致组织损伤为特征的弥漫性结缔组织病,几乎全身每一系统、每一器官都可以累及^[1]。目前,激素仍是西医治疗 SLE 的主要药物,虽疗效显著,但毒副作用较为常见,长期或大剂量使用,会引起病毒细菌感染、高血糖、骨质疏松、股骨头坏死等一系列副作用和并发症,严重的副作用和并发症可导致患者死亡^[2]。中医认为,SLE 与肝肾阴虚、外感热毒、内生毒邪以及血瘀内阻的病机关系密切,本学科带头人范永升教授提出解毒祛瘀滋肾法是 SLE 的基本治法,并提炼出了基本方解毒祛瘀滋肾方(基本处方:升麻 9g,炙鳖甲 20g,青蒿 30g,干地黄 15g,白花蛇舌草 20g,积雪草 15g,赤芍 12g,薏苡仁 30g,佛手片 12g,炙甘草 6g)。因此,本课题组在应用激素治疗的同时,根据 SLE 不同阶段应用激素的剂量、疗程不同,采用解毒祛瘀滋肾方进行中医辨证加减治疗,既有助于激素的减量,也能减轻其副作用和并发症^[3]。

1 激素治疗 SLE 的认识

1.1 激素作用机制

激素是一类甾体化合物,具有强大的抗炎和免疫抑制作用。激素主要作用机制是通过基因调控作用途径。激素结合细胞浆内的受体(glucocorticoid receptor, GR),形成 GC-GR 复合物,复合物转移到细胞核内,通过直接或间接基因调控机制发挥作用^[4]。直接基因调控机制是 GC-GR 复合物以同型二聚体的形式与位于被调控基因启动子和增强子区域的激素应答元件结合,而下调炎症基因表达。间接基因调控机制是 GR 与促炎转录因子 AP1 和 NF- κ B 的结合能拮抗其活性,从而抑制炎症基因的转录和表达。基因调控作用途径的效应通常在使用激素后 30min 以上出现。

另外,GR 也能在数秒至数分钟内通过非基因机制引起快速的细胞反应^[5],而不发生基因表达的变化。激素能直接作用于细胞膜的双层磷脂膜结构,通过作用于细胞膜上的 Ca^{2+} 通道或 Na^{+} 通道改变细胞的电生理,电信号传导最终影响到多种酶的活性,如 PI3K、AKT 和 MAPKs。

1.2 激素治疗 SLE 的利弊

SLE 是一种病因未明,病情复杂,伴随多种临床

* 基金项目: 国家自然科学基金(81373633);国家公益性行业科研专项(201507001-4);浙江省重大科研专项计划项目(2014C03062)

收稿日期: 2016-03-15

作者简介: 徐晨婷(1990-),女,浙江嘉兴人,在读硕士研究生,研究方向:风湿免疫疾病的中医药治疗。

[△]通信作者: 温成平, E-mail: wengcp@163.com

症状的自身免疫性疾病,可累及多器官,严重者可导致死亡。激素是现在治疗 SLE 最重要的药物。据相关研究资料显示,通过使用激素,SLE 患者 5 年生存率明显提高 1/2^[6]。激素能够抑制巨噬细胞吞噬自身抗原,干扰淋巴细胞识别自身抗原,阻断免疫母细胞增殖,促进致敏淋巴细胞凋亡,抑制 β 细胞转化成浆细胞,还能够通过抑制磷脂酶 A2 的活性,减少炎症因子的释放,消除或者减轻免疫反应所致的炎症,可明显缓解患者临床症状,提高患者生存质量。

然而,激素是一把双刃剑。临床在使用激素治疗 SLE 患者前,都要确认无禁忌症,如无结核、真菌感染和细菌性心内膜炎、消化道溃疡、严重神经症状、严重骨质疏松等。激素疗程原则上时间愈短愈好,患者使用激素疗程越长,副作用越明显。长期大剂量服用,会抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA 轴),引发内分泌紊乱,导致许多不良反应以及并发症,甚至死亡。一般会出现以下不良反应:继发性感染、消化道溃疡、心血管疾病、类柯兴综合征、神经精神症状(癫痫等)、骨关节并发症、激素诱发眼病^[7]。

SLE 患者激素治疗疗程一般都较长,如何避免或减少出现不良反应成为现下棘手的问题。

1.3 中医对激素治疗 SLE 的认识

基于中医基础理论的认识,结合中药学的四气五味、升降浮沉理论,我们认为激素性温味辛,归肾、脾、肺经。从中医学角度讲,内源性生理剂量的激素是维持人体正常生命活动的“少火”,能发挥“少火生气”样生理作用,具有激发和推动作用,类似肾阳,为人体“生长化收藏”的原动力。然而在外源性激素超生理量长期使用的前提下,则变化为“壮火”,早期患者大多表现为阴虚火旺证,又由于耗伤阴精,导致肾阴虚,肾阴虚不能化生致肾阳亦虚,阴阳互损由肾阴虚-肾阳虚-阴阳俱虚不断进展。另外,还能抑制机体内源性“少火”的生成。由上可知,外源性激素具有类似“壮火”样副作用。

SLE 的病因病机复杂,多数医家都认为本病“毒瘀虚”三者致病,热毒血瘀为其标,肾阴亏虚为其本。肾乃水火之脏是维持一切生理活动的基础,与激素的调节功能息息相关^[8],HPA 轴(下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴)能够调控机体自身激素分泌^[9]。内源性激素对维持机体的稳态起了重要作用,促进

胚胎发育及生殖器官的发育成熟、促进细胞分裂与分化、参与正常物质代谢、调节免疫、促进周围血管对血管活性物质的敏感性、调节中枢神经功能等。由此可推断,中医学中的“肾”与 HPA 轴密切相关,中医的“肾”相当于激素分泌的主导者 HPA,都存在对激素的分泌和调控作用。肾阴虚表示 HPA 轴活动增加,激素分泌增加;肾阳虚表示 HPA 轴活动降低,激素分泌减少。

2 激素治疗 SLE 不同阶段

激素治疗不同剂量、不同疗程,SLE 患者会表现不同的临床症状,出现不同的中医证型。选成人泼尼松剂量为标准。

2.1 初始阶段

即在 SLE 早期或者急性活动期,起病急骤,高热持续不退,面部蝶斑鲜红等临床症状,需要激素大剂量应用来消除或减轻免疫反应,从而有效控制住病情,开始为 1 mg/(kg·d),持续 6~8 周;必要时可用甲泼尼龙冲击治疗,剂量为 500~1 000 mg/d,持续用 3~5d 后再改口服。

中医认为激素性热,类似于“壮火”,乃“纯阳”之品,大量使用必然引起阳亢,导致“阳胜劫阴”,一般多出现阴虚火旺的中医证型^[10],患者表现为热毒炽盛,阴虚内热,伤津耗液之象,如低热不退或午后潮热,常发热,时高时低,身痛咽痛,口干口糜,烦躁头痛,月经后期,量少或经闭,脱发,尿赤便结,舌质红绛,苔黄,脉弦数等。

2.2 撤减阶段

即在 SLE 慢性迁延期,病情有效缓解后,激素开始每周减总量的 10%,至 0.5 mg/(kg·d)时,改为每 2~4 周减上次剂量的 10%,至维持量。

此阶段,由于激素大剂量使用,患者阴虚现象严重,阴损及阳,由“少火生气”演变为“壮火食气”,阳气生化不足且无所依附而耗散,故而形成以阴虚为主的气阴两虚病理阶段。患者表现为腰膝酸软,头晕耳鸣,心悸气短,脱发,肢疲神倦,少气懒言,畏寒肢冷,面色晄白,纳差,尿少或尿闭,舌淡胖苔白,脉细弱等。

2.3 维持阶段

即 SLE 患者病情稳定,但仍迁延不愈,激素维持量为 0.2 mg/(kg·d),持续服用 1 年,甚至更长时间。

此阶段,由于激素长期应用,导致患者先阳亢火旺,后又伤津耗气,出现气阴两伤证,日久,导致

气机阻滞不通,脾失运化,三焦失利,肾蒸化无力。同时,HPA 轴系统暂时性功能紊乱,肾“少火生气”一时未能恢复,阴阳两虚状态仍然存在。患者临床表现为颜面及四肢浮肿,双下肢浮肿如泥,腰膝酸软,面色萎黄,周身皮疹隐隐,肌肉酸痛重着,形寒肢冷,神疲倦怠,腹胀纳少,尿少,尿闭或悬浊,心悸气短,胸憋气促,不能平卧或腹大如鼓,舌淡胖,苔薄白,脉沉细等脾肾阳虚证。

3 解毒祛瘀滋肾方加减对激素治疗 SLE 增效减毒作用

在临床上,我们发现长期大剂量使用激素会严重影响下丘脑-垂体-肾上腺功能,其治疗作用不断减弱,而毒副作用却日渐突出。因此,如何在改善病情的同时,减少因使用激素带来的毒副作用是临床亟待解决的难题。中医药在改善激素不良反应,增强治疗作用方面,发挥着重要的作用。范永升教授结合 SLE 的病机特点,以解毒、祛瘀、滋阴为治疗原则,根据多年临床经验,总结得到解毒祛瘀滋肾方,其具有清热解毒、活血祛瘀、滋阴益肾的功效^[1],在临床治疗 SLE 中取得了较好的疗效,与激素结合用药,被证明能降低激素用量,减少激素产生的毒副作用^[12-13]。中西医结合治疗将发挥“扬其所长,补其所短”的作用。临床上,我们多采用分期、分阶段结合中医辨证进行 SLE 的中西医结合治疗。

3.1 初始阶段

该阶段多见于 SLE 急性发作期或高度活动期,由于激素乃“纯阳”之品^[14],容易助阳化热,导致里热炽盛、迫血妄行,常见发热、烦躁易怒、口渴,蝶状红斑明显、口渴、脉数等症状。中医认为,这个阶段属于阴虚内热证,治法多为解毒透邪,养阴清热,方用解毒祛瘀滋肾方加减,其中重用清热解毒药,包括青蒿清热透络;鳖甲滋阴退热;生石膏清热泻火,能清气分之热;蛇舌草、重楼、半边莲清热解毒;生地、黄、知母滋阴清热;赤芍、丹皮、栀子清热凉血,能清泄肝经之火;银花、连翘、玄参能散上焦之火等。另外,可根据患者出现的不同病症,进行化裁。五心烦热甚者,可加黄柏;大便秘结者,可加生大黄;关节疼痛者,可加秦艽、忍冬藤;夜寐不安者,可加酸枣仁、夜交藤、合欢皮。

3.2 撤减阶段

激素逐渐减量至维持量,由于初始阶段激素使用后,激素由“少火生气”演变为“壮火食气”,由肾

阴虚转变为以阴虚为主的气阴两虚的病理状态^[15]。患者在临床上出现口咽干燥、心烦、少气懒言、舌红少苔、脉细数等症,治疗上以滋阴解毒、益气养阴多为法,方用解毒祛瘀滋肾方加减治疗,在滋阴降火解毒之余,佐以补肾益阳、益气养阴之品,药物选用青蒿、蛇舌草、黄芩、知母、沙参、玉竹、桂枝、附子、女贞子、怀牛膝、杜仲等。其中,补肾益阳药,如桂枝温通经脉,助阳化气;附子补火助阳,散寒止痛;黄芩补中益气;当归养血和营;女贞子滋补肝肾,强腰膝;牛膝活血通经,补肝肾;菟丝子补肾益精等。

3.3 维持阶段

由于激素长期维持量使用,患者多表现为脾肾阳虚证,出现纳呆,神疲乏力,畏寒肢冷,脱发,舌淡苔白,脉细弱等症状。研究表明,这与 HPA 轴系统暂时性功能紊乱有关,临床上常配伍温补药,促使 HPA 轴功能恢复。沈自尹院士认为:“补肾药有类激素作用,而无外源性激素副作用,能有效保护外源性激素对神经内分泌抑制作用,因此可用补肾药来替代口服激素,以达到撤除激素目的。”^[16]因而法用解毒滋肾,健脾利水,方用解毒滋阴祛瘀方合右归丸等加减治疗,药选青蒿、蛇舌草、附子、鹿角胶、龟板、当归、熟地、菟丝子、肉桂、山药、茯苓皮、泽泻、白术、麦冬、山萸肉、牛膝。另外,水肿甚者,加赤小豆、马鞭草;腰酸明显者,加川断、桑寄生。

综上所述,激素治疗 SLE 的不同阶段,会出现不同的中医证型,其证型变化规律主要为“阴虚火旺—气阴两虚—脾肾阳虚”。因此,我们应当相应调整中医治疗策略,辨证治疗。在初始阶段,应以清热解毒为主,兼以固护阴液;在激素撤减阶段,应以滋阴解毒、益气养阴为法;在激素维持阶段,应以解毒滋肾、补养脾肾为主。解毒祛瘀滋肾方加减治疗与激素结合对 SLE 治疗起到很好的增效减毒作用,有利于提高疗效,撤减激素用量,及时控制病情,减少病情反复。

4 病案举例

初诊:2014 年 11 月 6 日。

患者童某某,女,46 岁,2014 年 2 月,因手上斑痕疼痛,脸上蝶斑,于浙江大学医学院附属一院就诊,确诊为“SLE”并接受治疗。2014 年 6 月,因连续高烧,于浙江大学医学院附属二院住院治疗。出院后,一直服用美卓乐 40mg/d,纷乐 0.2g/d,未进行中西医结合治疗。现患者情绪低落,易怒,乏力体倦,

脸圆而浮肿,脸上红色蝶斑明显,关节酸楚,下肢无力,手麻,出现骨质疏松现象,眼睛干涩,掉发多,纳食可,寐尚可,二便调,舌红苔薄边有齿痕,脉细。辅检:抗核抗体阳性,抗 SSA 抗体阳性,红细胞数、血红蛋白、白细胞数、血小板数下降,C 反应蛋白、血沉、IgG、IgM 指标均上升,尿蛋白阳性。

由上可见,该患者现处于激素治疗初始阶段,以解毒透疹、养阴清热为主。方药:

青蒿 30g,鳖甲 12g,炒白芍 12g,石斛 10g,夜交藤 30g,生地 20g,垂盆草 20g,蛇舌草 20g,重楼 9g,半边莲 15g,茜草 20g,丹皮 12g,月季花 10g,藕节炭 15g,甘草 6g。7 剂,水煎服,日服 2 次。

二诊:2014 年 11 月 13 日

患者精神明显好转,脸上红斑消退,乏力体倦改善。现有眼干,左腿酸,双足后跟酸,舌红苔薄白,有齿痕,脉沉紧。法当同前,方用解毒祛瘀滋肾方加减:青蒿 20g,鳖甲 20g,重楼 9g,垂盆草 10g,麦冬 15g,金樱子 20g,威灵仙 20g,鸡血藤 30g,扯根菜 10g,薏苡仁 30g,牛膝 12g,甘草 6g。续进 14 剂。

如此解毒祛瘀滋肾方加减治疗 1 年余,美卓乐已减至 4mg/d,保持维持量服用,患者病情稳定,精神良好,脸圆浮肿消失,生活质量明显提高。

参考文献:

- [1] 杨静,刘志红. 系统性红斑狼疮诊断标准的发展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(2):153-157.
- [2] 王伟铭,陈洪宇,刘华锋,等. 糖皮质激素常见副作用的中西医结合治疗 [J]. 中华肾病研究电子杂志,2015,4(4):173-176.
- [3] 尤晓娟,温成平,谢志军,等. 系统性红斑狼疮激素治疗不

同阶段证型特点的文献研究 [J]. 中华中医药学刊,2009,27(12):2510-2512.

- [4] 陈华,张文. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮治疗中的应用 [J]. 内科理论与实践,2008,3(3):175-179.
- [5] 仇洪影. 糖皮质激素类药物的作用机制和临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(4):90-91.
- [6] 陈健梅. 规范糖皮质激素治疗在系统性红斑狼疮中的应用效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(4):145-146.
- [7] 马茂森. 糖皮质激素的副作用及并发症治疗[J]. 中国城乡企业卫生,2011(3):34-36.
- [8] 刘芬芬,羊维,黄琳,等. 中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1268-1270.
- [9] 陈凯,姜春燕. 中药减轻糖皮质激素副作用的研究[J]. 中华中医药杂志,2005,20(10):636.
- [10] 甘宁峰,黄贵华. 中医对糖皮质激素类药物的认识[J]. 广西中医药,2008,31(2):40-41.
- [11] 张莉,羊唯,曹灵勇,等. 解毒祛瘀滋肾方干预 TLR9 信号通路对 MRL/lpr 狼疮小鼠肾脏的保护作用[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(9):14-17.
- [12] 曹亦菲,徐莉,谢志军,等. 解毒祛瘀滋阴中药对 MRL/lpr 小鼠中糖皮质激素受体 α 的影响[J]. 中华中医药学刊,2010,28(1):135-137.
- [13] 范永升. 中医药治疗系统性红斑狼疮的探讨 [J]. 浙江中医杂志,2002,37(5):200-201.
- [14] 吴斌. 糖皮质激素副作用的中医药研究进展 [J]. 时珍国医国药,2010,21(3):719-721.
- [15] 倪莉,张冰. 糖皮质激素诱导阴虚阳虚状态动物模型的再认识[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(5):327-330.
- [16] 张金良,王宪波,曾辉. 从中医角度谈糖皮质激素副作用的药理机制[J]. 北京中医药,2010,29(4):276-279.

(编辑:徐建平)

Jiedu Quyu Zishen Decoction Increase Effect and Decrease Toxicity at Different Stages of Glucicorticoid Treating Systemic Lupus Erythematosus

XU Chenting, YU Yi, LI Haichang, WEN Chengping

(Basic Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: Glucicorticoid is the important drug, however, it has many side effects. Traditional Chinese medicine increase effects and decrease toxicity at different stages of glucicorticoid treating systemic lupus erythematosus. Jiedu Quyu Zishen decoction is the crystallization of professor FAN Yongsheng's clinical experience for many years. Clinical observation, in the process of glucocorticoid treatment, patients have different clinical manifestation in the different stages. Through treatment based on syndrome differentiation, we change the basic decoction (Jiedu Quyu Zishen decoction, so that to increase effects and decrease toxicity. Meanwhile, it can not only reduce the dosage of glucicorticoid, but also clear away side effects.

KEY WORDS: Jiedu Quyu Zishen decoction; glucicorticoid; systemic lupus ethematosus; different stages; increase effects and decrease toxicity