

从补肾益气论防治糖皮质激素的不良反应

任玉娇¹, 张伟^{2*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东省济南市长清大学科技园, 250014; 2. 山东中医药大学附属医院)

摘要 糖皮质激素在呼吸系统疾病治疗中应用广泛, 但明显的不良反应使糖皮质激素的应用受到限制。从糖皮质激素导致的不良反应出发, 认为糖皮质激素属性为阳, 并分析中药减轻糖皮质激素不良反应的机理, 结合中医辨证, 认为长期大量外源性糖皮质激素的使用主要导致气阴两虚证发生, 而激素减量过程易致气虚及阴阳不足。通过中医辨证论治, 益气及平补肾阴肾阳可减轻糖皮质激素的不良反应, 提高患者激素治疗耐受性及依从性。

关键词 糖皮质激素; 气虚; 阴阳两虚; 补肾益气; 不良反应

糖皮质激素 (glucocorticoids, GC) 是呼吸系统疾病治疗的常用药物, 人体内源性的糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带分泌的一类甾体激素, 主要为皮质醇, 具有调节糖、脂肪和蛋白质生物合成与代谢的作用, 还具有抑制免疫应答、抗炎、抗毒、抗休克作用。糖皮质激素在慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、支气管哮喘、肺结节病等呼吸系统疾病中得到了广泛应用。糖皮质激素具有明显的治疗作用, 而长期应用尤其是静脉或口服应用也显示了明显的不良反应, 如诱发和加重十二指肠溃疡, 甚至引起消化道出血, 诱发和加重感染, 长期应用还可引起骨质疏松、水钠潴留、中枢兴奋性升高、库欣综合征、高血压病、糖尿病等。由于糖皮质激素明显的不良反应, 降低了患者激素治疗的依从性, 从而对疾病治疗产生不利影响。通过中医辨证论治, 中药在治疗疾病的同时还可兼顾糖皮质激素所带来的不良反应, 不仅提高治疗效果, 也提高了患者的依从性。

1 糖皮质激素阴阳属性为阳

《素问·生气通天论》曰: “平旦人气生, 日中而阳气隆, 日西而阳气已虚。”糖皮质激素的昼夜分泌规律与人体阳气运行规律有一定相似性。内源性糖皮质激素的分泌有昼夜节律性, 午夜时分泌量最低, 清晨时分泌量最高。患者如长期应用糖皮

质激素可出现食欲增加、颜面潮红、兴奋激动、口干舌燥、舌红少津、脉细数等阳盛证候。李中梓《内经知要》曰: “火者, 阳气也, 天非此火, 不能发育万物, 人非此火, 不能生养命根, 是以物必本于阳, 但阳和之火则生物, 亢烈之火则害物, 故太过气反衰, 火和则气乃壮。”现代大多医家认为, 内源性糖皮质激素犹如少火, 少火生气, 大量外源性糖皮质激素犹如壮火, 壮火食气^[1-2]。“少火”乃温和之阳气, 属生理之火; “壮火”乃亢烈之阳, 属病理之火。生理之火, 人身不可须臾失之, 是生命原动力和活力的象征; 病理之火则必然戕害人体, 消耗正气, 是疾病活动的表现。正如生理剂量糖皮质激素是人体正常物质代谢、生长发育所必须的, 而外源性超生理剂量则会引起脂质及水盐代谢紊乱, 抑制生长发育。同时糖皮质激素是通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA) 的负反馈调节机制来维持人体的正常分泌, 而长期应用外源性糖皮质激素会通过负反馈抑制下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的分泌, 进而抑制垂体促肾上腺皮质激素的分泌, 导致机体内肾上腺自身分泌糖皮质激素减少, 造成下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能紊乱。张新民等^[3]发现, 肾阳虚患者尿中 17-羟-皮质类固醇的排出量普遍降低, 同时下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴也有不同程度、不同环节的功能紊乱, 之后采用右归饮使由于侧脑室注射白细胞介素 1 β 而降低的下丘脑去甲肾上腺素含量进一步降低, 升高的血浆促肾上腺皮质激素含量则明显升高。由此可见, 糖

基金项目: 山东省人民政府“泰山学者”建设工程专项 (ts20110819)

* 通讯作者: huxizhijia@126.com, 13678810996

皮质激素属性为阳, 内源性糖皮质激素犹如少阳。

2 中药减轻糖皮质激素不良反应的机理

2.1 骨质疏松

长期应用糖皮质激素会抑制成骨细胞活力, 减少骨胶原合成, 促进胶原和骨基质的分解, 使骨质形成发生障碍^[4]而导致骨质疏松”。《素问·痿论》曰: “肾主身之骨髓。”肾藏精, 精生髓, 髓居于骨中称骨髓, 骨的生长发育有赖于骨髓的充盈及其所提供的营养。肾精充足, 骨髓生化有源, 骨骼得到髓的滋养, 才能坚固有力。阳化气, 阴成形, 大量外源性糖皮质激素辛甘纯阳之品, 致使外源性阳气偏亢, 暗耗阴精, 骨髓化生乏源。刘玲萍等^[5]发现, 补肾壮骨中药(主要由淫羊藿、续断、补骨脂等组成)可提高糖皮质激素诱发骨质疏松大鼠的骨密度, 改善骨代谢生化指标及骨生物力学性能, 有一定的抗骨质疏松作用, 故可从补肾填精益髓角度减轻骨质疏松。

2.2 失眠、烦躁

《素问·阴阳应象大论》曰: “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。”生理状态下各脏腑的阳气称为“少火”, 病理状态下各脏腑的亢盛之火称为“壮火”。生理状态下分泌的糖皮质激素犹如少火, 长期大量应用糖皮质激素会抑制下丘脑垂体肾上腺轴的正常分泌, 内源性糖皮质激素分泌不足, 少火衰, 人体之元阳不足; 同时阴阳互根互用, 如王冰注《素问·生气通天论》曰: “阳气根于阴, 阴气根于阳, 无阴则阳无以生, 无阳则阴无以化。”元阳不足, 元阴无以化生。同时外源性糖皮质激素犹如壮火, 火旺灼伤阴津, 加重肾阴亏虚。心居上焦主火, 肾居下焦主水, 肾阴亏虚, 不能上济于心, 心火炽盛, 心失所养, 心肾不交, 就会出现虚烦少眠, 故滋肾阴以济心火, 心肾得交, 则夜眠昼安。

2.3 向心性肥胖

长期应用糖皮质激素会出现食欲亢盛, 且影响糖类、蛋白质、脂肪的代谢, 导致脂肪分布不均匀, 出现躯干胖而四肢瘦削。肾内寓元阴元阳, 元阴元阳是人体内生化不息的源泉、动力, 元阴元阳不足, 一身之阴阳就会产生偏颇。胃与脾在五行中皆属土, 脾为太阴湿土, 胃为阳明燥土, 湿易抑阳, 燥易伤阴, 临床上多见脾阳虚、胃阴不足之证。脾为五脏之母, 真阴真阳皆不足, 子病及母,

可见脾阳虚而胃阴不足, 胃阴虚有热, 就会出现食欲增加。《素问·玉机真脏论》曰: “脾为孤脏, 中央土以灌四傍。”且脾主四肢, 胃主腐熟水谷, 脾主运化, 脾将胃产生的水谷精微输布于全身, 脾阳虚, 运化失常, 水谷精微输布失常, 不达四末, 就会出现身体肌肉营养不均匀而见向心性肥胖。曾洋等^[6]研究发现, 补肾壮阳复方可升高 ACTH 以及肾上腺皮质酮的水平, 提示具有提高 HPA 轴功能的作用, 且对体重也有保护作用, 可拮抗糖皮质激素促分解代谢的不良反应。故肾阴肾阳充足, 则“太阴湿土, 得阳健运; 阳明燥土, 得阴自安”。

2.4 感染

大量外源性糖皮质激素可抑制人体免疫系统, 降低免疫应答, 诱发和加重感染。人体之气来源于先天之精所化生的先天之气, 水谷之精所化生的水谷之气, 和自然界的清气。肾主藏精, 脾主运化, 肺主吸清呼浊, 故一身之气的生成与肺、脾、肾密切相关。糖皮质激素犹如壮火, 壮火食气, 故长期应用糖皮质激素可出现肺、脾、肾气虚。补气药如人参、黄芪、党参等, 可入肺、脾、肾经, 可补一身之气, 且人参、黄芪、党参三者都有一定的调节免疫力的作用^[7-9], 可增强人体免疫应答, 提高人体抵抗力。

2.5 高血压病、糖尿病

大量外源性糖皮质激素可引起血压、血糖升高或者加重高血压病、糖尿病。肾藏精, 肝藏血, 肝肾同源, 肾精不足, 肝阴亏虚、肝阳偏亢, 而见眩晕, 耳鸣, 头胀, 颜面潮红, 急躁易怒, 甚则仆倒。肾为先天之本, 肾阴亏虚则虚火上炎, 上灼心肺则烦渴多饮, 中灼脾胃则胃热消谷, 肾虚失养, 开阖固摄失司, 水谷精微直趋下泄, 随小便排出体外, 故可出现尿糖。可从滋阴潜阳及滋阴降火角度预防及论治高血压病及糖尿病。

3 中医辨证论治

《素问·生气通天论》曰: “阳气根于阴, 阴气根于阳, 无阴则阳无以生, 无阳则阴无以化。”阴阳互根互用, 相互依存。外源性糖皮质激素是辛甘纯阳大热之品, 长期应用易灼伤阴精, 致阴虚阳亢, 此时需要滋阴以制亢盛之阳, “壮水之主, 以制阳光”。长期大量外源性糖皮质激素会抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的负反馈调节机制, 抑制内源性糖皮质激素分泌, 使人体糖皮质激素总量维持于较

高的水平,故反而阳亢表现明显。减药过程中患者外源性糖皮质激素骤减而体内分泌的糖皮质激素水平仍较低,机体在短时间内无法完全适应这种激素变化水平,更容易出现阳虚的表现。肾内寓元阴元阳,五脏之阴非此不能滋,五脏之阳非此不能发,故糖皮质激素引发的阴阳失调与肾之阴阳密切相关。外源性糖皮质激素犹如壮火,壮火既可食气又可散气,故气虚可出现于激素应用的整个过程中。人身之气乃先天之精与水谷之精所化之气,加之吸入的自然界的清气,与肺、脾、肾密切相关,补气应从肺、脾、肾入手。故长期大量应用外源性糖皮质激素患者以气阴两虚为主,当治以滋阴益气;而激素减量阶段更容易出现气虚及阴阳两虚,此时应益气同时兼顾阴阳的平衡。郭明阳等^[1]发现,部分补气、补阴及补阳类中药具有糖皮质激素作用。研究还发现,滋阴、温阳、益气中药可一定程度上保护下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能^[1-12]。

4 小结

现代医学为减轻糖皮质激素导致的骨质疏松及诱发和加重溃疡,多采用常规预防性补钙剂补钙及质子泵抑制剂保护胃黏膜,对于高血压病、高脂血症及糖尿病患者常对症降压、降脂、降糖治疗,加大了口服药物的种类并加重了肝肾负担。从中医角度分析,中西医结合治疗在不影响疗效的基础上还可减轻糖皮质激素的不良反应。中医从整体出发,辨证论治,滋阴、温阳、益气可减轻糖皮质激素的不良反应,但应用到实际中还需根据具体病情辨证施治。

参考文献

[1] 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):274.

[2] 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):79.

[3] 张新民,段元丽,沈自尹,等.三类中药复方对侧脑室内注射 IL-1 大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴反应状态的影响[J].中医杂志,2002,43(1):59-62.

[4] 杨宝峰,苏定冯.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:337.

[5] 刘玲萍,李捷,孙平,等.补肾壮骨中药对糖皮质激素诱发骨质疏松大鼠的干预作用[J].中药材,2014,33(4):595.

[6] 曾洋,段晓红,孙伟,等.补肾阳方拮抗外源性糖皮质激素下丘脑-垂体-肾上腺轴(HAP轴)抑制及分解代谢效应的研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(23):7556-7660.

[7] 赵远,张凡,曲胜军,等.人参主要成分药理研究进展[J].亚太传统医药,2012,8(11):173.

[8] 李淑芳.中药黄芪药理作用研究进展[J].湖北中医杂志,2013,35(6):73-75.

[9] 王洁,邓长泉,石磊,等.党参的现代研究进展[J].中国医药指南,2011,9(31):280.

[10] 郭明阳,闫翔,罗勇.补益中药类糖皮质激素样作用研究[J].西南国防医药,2009,19(1):144-145.

[11] 卢占锋,郭献亭.中医药防治糖皮质激素副反应临床观察[J].河南中医,2005,25(7):39-40.

[12] 李铭邦,方饶挥,黄瑞衡.滋阴益气法对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能的调整作用及临床应用[J].广西医学,1994,16(4,5):302-304.

(收稿日期:2016-01-08;修回日期:2016-02-03)

[编辑:黄健]