刘旭生教授谈乙酰唑胺导致急性肾损伤的中医治疗对策*

文彬¹, 王晓磊², 邹川^{3**}, 林启展³, 吴禹池³, 卢富华³, 刘旭生³

(1. 眉山市中医医院肾病科 眉山 620010; 2. 重庆市中医院肾病科 重庆 400011; 3. 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院肾病科 广州 510120)

摘要: 中医现代化是时代赋予当代中医的历史任务, 要求现代专病中医不仅要改善临床证候, 更要探索如何运用中医药治疗现代疾病, 从而改善预后。特别是面对一些临床少见病、危重病时, 如何运用中医药治疗, 更是值得我们思考的问题。刘旭生教授主张在“精准辨证”学术思想的指导下, 运用“病证结合、机理互参”的现代中医辨病方法来认识和治理乙酰唑胺导致的急性肾损伤, 获得了很好临床疗效。

关键词: 刘旭生 精准辨证 乙酰唑胺 急性肾损伤

doi: 10.11842/wst.20190124005 中图分类号: R243 文献标识码: A

刘旭生教授是广东省中医院肾病科大科主任及学科带头人, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 是全国第二批名老中医黄春林教授的学术继承人, 全面继承了黄春林教授的学术思想。

黄春林教授认为, 现代疾病的病因很多, 发病机制各异, 病理改变也不相同, 作为现代中医专科医生, 仅仅掌握传统的中医理论和辨证方法, 还不足以认识疾病的证候规律和本质特点, 对疾病的治疗也可能仅仅限于改善临床证候和对症治疗, 不能缓解疾病和改善预后。如此下去, 中医药的疗效就不能得到进一步提高。因此, 黄春林教授提出了“精准辨证”的学术思想, 即在传统中医基本理论的指导下, 根据疾病的病因、病理机制、发病特点、临床表现、疾病分期、病理表现等情况来探索出疾病的核心病机和证候规律, 达到宏观辨证与微观辨病的融合, 并且结合古代经方、效方和现代中医药研究, 从而进行“精准”的治疗。

“精准辨证”的具体方法可以概括为“病证结合、机理互参”。“病证结合”是指应用中医的传统辨证方

法(病因辨证、八纲辨证、脏腑辨证等)去认识现代疾病的宏观临床表现, 尤其对于反映疾病本质的症状与体征进行重点辨证分析, 从而得出疾病的证候变化规律; “机理互参”是指运用传统中医的基本思维方法(司外揣内、审证求因、取类比象等)去认识疾病的微观病理表现和病理机制, 从而得出疾病的核心病机。宏观与微观相结合的现代中医辨病方法有助于提高中医认识现代疾病的规律和本质的能力。尤其是面对一些疑难危重及少见的肾脏疾病时, 运用这种方法可以拓宽临床思路来进行“精准”的辨证治疗, 进一步提高传统中医药治疗现代疾病的疗效, 从而改善疾病的预后。

刘旭生教授全面继承了黄春林教授“精准辨证”的学术思想, 擅长运用黄老“病证结合、机理互参”的现代中医辨病方法来认识和治理疑难危重及少见的肾脏疾病, 取得了很好的临床疗效。下文将系统介绍刘旭生教授在“精准辨证”学术思想指导下, 治疗乙酰唑胺导致急性肾损伤的中医对策。

收稿日期: XXXX-XX-XX

修回日期: XXXX-XX-XX

* 国家中医药管理局2011年全国名老中医传承工作室建设项目(2012KT1301): 黄春林全国名老中医药专家传承工作室, 负责人: 刘旭生。广东省中医院院内专项课题(No. E43712): 广东省中医院张琪学术经验传承工作室, 负责人: 林启展。2014年国家中医药行业科研专项(No. 201407005): 中医综合调养方案对慢性肾脏病进展高位因素干预的前瞻性登记研究, 负责人: 刘旭生。

** 通讯作者: 邹川, 副主任中医师, 硕士生导师, 主要研究方向: 中医药防治慢性肾脏病。

药源性肾损害的病理机制主要有:直接肾毒性、免疫炎症反应、梗阻性病变、代谢紊乱以及血流动力学影响等。临床上常见的药源性肾损害主要为抗生素类、非甾体类消炎药、抗肿瘤药物等引起的肾损害,主要损伤为急性肾小管坏死和急慢性间质性肾炎,通常伴有消化道症状、肝损害及过敏症状等^[1]。而乙酰唑胺导致的急性肾损伤是一种相对少见的药源性肾损害,有着特征性的临床表现,如多发泌尿系结石、低钾血症、低钠血症、低钙血症、严重的代谢性酸中毒以及高尿酸血症,这些临床表现与其特有的致病机制和病理表现密切相关。刘旭生教授认为,如果只是简单的针对本病某一阶段的宏观临床表现来进行中医辨证论治,而忽视疾病特有的微观病理表现和病情演变规律,对本病的治疗可能仅仅限于改善临床证候和对症治疗,治疗效果就会大打折扣,同时也起不到中医药治疗现代肾脏疾病的目的。因此,刘旭生教授主张应当在黄春林教授“精准辨证”学术思想的指导下,运用“病证结合、机理互参”的现代中医辨病方法来探索疾病的核心病机和证候规律,从而提高临床疗效,改善预后。

乙酰唑胺导致急性肾损伤的具体病理机制可以概括为^[2-3]四个方面:①正常肾小管上皮细胞内分布有碳酸酐酶,乙酰唑胺抑制了其活性,肾小管上皮细胞泌 H^+ 减少, H^+ 在体内蓄积,引起Ⅱ型肾小管酸中毒;同时肾小管对 HCO_3^- 的重吸收减少, H^+-Na^+ 交换减少, K^+-Na^+ 交换相应增加,结果 Na^+ 、 K^+ 、 HCO_3^- 的碱性离子从尿中排出增加,进一步加剧代谢性酸中毒。肾小管上皮细胞坏死、脱落,微绒毛碎屑、细胞管型或血红蛋白、肌红蛋白等阻塞肾小管,致使阻塞近端小管腔内压升高、肾小囊内压升高,从而导致肾小球滤过减少甚至停止。②肾小管上皮损伤后造成肾小管壁的缺损和剥脱区,致使小管腔中的原尿液返流到肾间质,引起肾间质水肿,压迫肾单位,加重肾缺血,肾小球滤过率下降。③乙酰唑胺属磺胺类药物,在碱性环境中溶解度大,代谢性酸中毒降低尿中枸橼酸盐的排出,使碳酸钙的沉淀增多,形成结晶、结石,引起梗阻性肾病。④肾小球滤过率下降,导致血尿酸排泄减少,尿酸盐沉积在肾小管内,进一步加剧了梗阻性肾病。

1 中医辨证的思路

刘旭生教授认为,不同疾病有其独有的核心病机和证候变化规律,在辨证治疗的过程中,需要将不同阶段的临床表现、证候变化同微观病理改变有机结合起来,丰富中医辨证的内容,达到宏观辨证与微观辨证有机融合,以探求出疾病的核心病机。

在疾病早期,药毒伤肾,出现尿量减少,恶心呕吐,胸闷腹胀,舌质暗红,苔黄厚腻,脉弦滑数等症,中医宏观辨证属于湿热蕴结中焦之证。药毒伤肾,肾气开阖失司,“开”的功能失司则排泌、降浊功能下降,导致内源性毒素、代谢产物等蓄积体内,“阖”的功能失司则重吸收、升清功能下降,碱性物质重吸收减少, HCO_3^- 排出增多,表现为严重的代谢性酸中毒、高尿酸血症及肾功能不全等,微观辨证属于“湿浊、浊毒”的病理性质;病情继续发展,湿热、浊毒之邪就会循经侵犯上焦,损伤心主神明、肺主宣降的功能,表现为神昏谵语、高热、咳嗽、胸闷等症状。

进入疾病的中期,经血液透析、降尿酸等治疗后代谢性酸中毒、高尿酸血症等明显改善,患者湿热、浊毒蕴结中焦的临床表现逐渐消退,患者表现为腰胀痛、尿少、肾功能不全等,甚至无明显不适,单纯运用中医宏观辨证可能出现无证可辨,若此时应用补肾的中药治疗,势必导致湿浊、毒邪瘀阻在肾小管内,导致不可逆肾功能衰竭。故而,此阶段重在中医微观辨证。药物结晶、尿酸盐结晶堵塞在肾小管内,伴随肾内小结石的形成,微观辨证属于湿热、浊邪阻塞于下焦水道,日久结聚成石,必须疏利水道,水道通,邪气去,病乃瘥。

进入疾病后期,药物结晶、结石、尿酸盐结晶已排出大半,肾小管上皮细胞开始修复再生,患者表现为多尿、腰酸、神疲、乏力、舌淡,脉沉细等症状,中医宏观辨证属于肾气阴两虚证。药毒伤肾后,肾气“阖”的功能失司,肾小管重吸收功能下降,且进入多尿期,尿量增多, K^+ 、 Na^+ 等排出增多,表现出低钾血症、低钠血症、低钙血症,中医微观辨证属于“肾虚不固,精微下泄”的范畴。

2 中医辨证治疗的对策

综合对上述病机及中医证候变化规律的认识,刘旭生教授主要分三个阶段进行分期论治。

2.1 疾病早期

药毒伤肾,肾失开阖,湿热、浊毒内生,上犯中焦,

脾胃升降、运化功能失常。

临床表现:尿少尿闭,双下肢肿或不肿,恶心呕吐,胸闷腹胀,纳呆食少,口气臭秽,口干口苦,头晕头痛,身体困重,或伴发热,甚则烦躁、神昏谵语,大便干燥。舌质暗红,苔黄厚腻,脉弦滑数。

中医辨证:湿热、浊毒蕴结中焦证。

基本治法:辛开苦降,活血解毒。

方剂选择:半夏泻心汤合解毒活血汤加减。

药物组成:姜半夏 15g,黄连 15g,黄芩 15g,黄柏 15g,金银花 20g,连翘 20g,干姜 10g,党参 20g,苍术 15g,竹茹 15g,大黄 5g,草果仁 10g,猪苓 30g,车前子 30g,泽泻 15g,桃仁 10g,红花 15g,葛根 20g,柴胡 15g,枳壳 15g,牛膝 20g。

随症加减:湿热、浊毒循经侵犯上焦心肺,若见高热、咳嗽等,可增加清热解毒之品,或合用五味消毒饮;若见神昏谵语等,合用菖蒲郁金汤以醒神开窍。

方解:方中以半夏泻心汤辛开苦降、调和胃肠、疏理气机,恢复胃肠功能。现代药理研究表明,半夏泻心汤具有抗消化道粘膜炎症、抗消化性溃疡、胃肠动力调节、促消化等作用^[4]。解毒活血汤乃清代王清任《医林改错》之方,原方主治“瘟毒烧炼,气血凝结,上吐下泻”,恰合本病的病机。著名中医肾病大师张琪老尤善用本方治疗基本病机为“瘀、浊、热”的急性肾衰竭,疗效显著^[5]。

2.2 疾病中期

湿热、浊邪阻塞下焦水道,结聚而成石,复伤肾气。

临床表现:腰酸胀痛,尿量仍少,或见肉眼血尿,或尿中浑浊,饮食增加,舌质暗红,或有瘀点,苔黄腻,脉涩。

中医辨证:湿热、浊邪阻塞下焦证。

基本治法:清热利湿,活血排石。

方剂选择:石韦散合当归芍药散加减。

药物组成:石韦 20g,通草 5g,王不留行 10g,滑石粉 20g(包煎),当归 20g,白术 15g,瞿麦 30g,篇蓄 20g,赤芍 15g,白芍 15g,冬葵子 30g,金钱草 50g,海金沙 10g(包煎),炙甘草 10g,三棱 15g,莪术 15g,桃仁 15g,红花 15g,土茯苓 30g,生大黄 10g,姜黄 15g。

方解:湿热、浊邪郁结下焦水道,浊阴不降,故取大黄、姜黄合方,仿升降散之义,姜黄、大黄皆苦寒降泄之品,既走气分,又行血分,二药相合旨在降阴中之

浊阴^[6]。现代药理研究表明,大黄素能抑制肾间质成纤维细胞增殖,从而具有抗肾间质纤维化作用^[7],同时大黄素通过调节细胞氧化应激来防止肾小管上皮细胞凋亡^[8]。大黄酸可抑制肾小管细胞自噬,发挥肾脏保护作用^[9]。姜黄素具有抗氧化应激及炎症反应的作用,对高尿酸血症的肾脏具有保护作用^[10-11],同时能抑制梗阻性肾病的肾间质纤维化^[12]。

随症加减:若见血尿,则添加大蓟 20g、小蓟 20g、白茅根 30g 清热凉血止血。若见腰痛、尿急、尿痛,则添加肉桂 5g,黄柏 15g,刘寄奴 15g,川牛膝 15g。

2.3 疾病后期

进入多尿期,加之久病及药毒、湿热耗气伤阴,呈现气阴两虚证。

临床表现:尿量明显增多,神疲,乏力,气短,懒言,困倦,腰酸,口渴多饮。舌质淡红,苔薄白,脉沉细。

中医辨证:肾气阴两虚证。

基本治法:益气养阴,补肾益精。

方剂选择:参芪地黄汤合五子衍宗丸加减。

常用药物:黄芪 60g,西洋参 10g,熟地黄 30g,山茱萸 20g,山药 30g,蝉花 20g,茯苓 15g,白芍 15g,丹皮 15g,女贞子 15g,墨旱莲 15g,枸杞子 30g,五味子 15g,覆盆子 30g,菟丝子 20g,车前子 15g,当归 15g,丹参 30g,甘草 10g。

方解:进入疾病的后期,药毒、湿热、浊毒等邪气已去,正气大伤,故而重在补益,大剂量益气滋肾的药物能够促进肾小管功能快速恢复,恢复肾脏的生理功能。参芪地黄汤广泛用于肾脏病的治疗,能够改善肾衰竭气阴两虚证患者的肾脏功能和临床症状。有研究表明,参芪地黄汤能够增强 HPA(下丘脑-垂体-肾上腺轴)的功能,HPA 在炎症和免疫应答过程中发挥着重要作用,促肾上腺皮质激素(ACTH)可促进肾上腺皮质分泌肾上腺皮质激素(GCS),抑制致炎因子。同时,ACTH 能够抑制肾小球硬化、肾间质纤维化以及肾小管萎缩,从而发挥肾脏保护作用^[13]。乙酰唑胺会导致钾离子、钠离子排出增多,进入多尿期,则钾离子排出更多,表现为明显的低钾血症,属于中医“肾气不固,精微下泄”的范畴,故以五子衍宗丸补肾益精。并且,现代研究表明,蝉花菌丝可改善肾小管病理损伤,具有抗肾间质纤维化的作用^[14-15]。

3 中西医结合治疗的对策

对于本病的治疗,西医主要采用停药、补液、纠正酸中毒、维持电解质平衡、降尿酸等治疗;对于达到肾脏替代治疗指征者,需积极行肾脏替代治疗,否则可能引起不可逆肾脏损害。血液透析是最有效的方案之一,但是血液透析又会增加一些临床症状或者改变疾病临床表现的演变。

刘旭生教授认为,患者的肾小管酸中毒严重,短期的血液透析无法完全纠正酸中毒,透析后仍伴有消化道症状者,选用降逆和胃、行气止呕之法,以求快速恢复胃肠功能。消化道症状缓解后,患者尿量仍少,腰酸胀痛者,重用清热利湿、活血解毒之法,配合肾康注射液静滴,以祛湿热、浊毒之邪。尿量开始增多时,表明肾小管内堵塞开始改善,重用活血行气、利湿排石之法,配合丹参川芎嗪注射液或丹参注射液等活血化瘀的中成药静滴,逐渐减少血液透析的剂量。进入多尿期,肾功能逐渐恢复,血肌酐逐渐下降,重用益气养阴、补肾益精之法,配合黄芪注射液或参芪扶正注射液静滴,合用金水宝胶囊或百令胶囊口服以促进肾小管功能快速恢复。

4 预防对策

对于乙酰唑胺导致急性肾损伤的预防显然比治疗更重要。正如《素问·四气调神大论》所言:“是故圣人治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也。夫病已成而后药之,乱已成而后治之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎?”

4.1 严格掌握乙酰唑胺使用的适应症,早期识别高危病人,防止滥用

乙酰唑胺是预防和治理急性高原病的首选药物,以往认为预防剂量为125-250 mg,每天两次,更多的证据支持62.5 mg每天两次的剂量也能预防急性高原病,且更加安全。故建议医生在为50岁以上的成年人开乙酰唑胺处方时,应该考虑年龄及缺氧会降低乙酰唑胺在体内的清除率^[6]。

对有肾损害高危因素者(如有高血压病、糖尿病、慢性肾小球疾病等基础疾病者),应避免使用乙酰唑胺,如果必须使用,需提前告知患者可能出现的不良反应,特别是一些严重的不良反应。同时,应用对肾脏有保护作用的中药或中成药来预防肾脏相关不良

反应,如虫草制剂、黄芪复方等。

4.2 及时监测,早期诊断

监测肾小管功能早期损伤的生物学标志物,如N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG酶),胱抑素C,尿β2-微球蛋白等,并且及时完善肾功能及电解质等检查。同时,用药时注意监测:饮水量、身体状态及尿量情况。

4.3 强调水化、碱化

特别是对进入海拔较高地区或者已出现急性高原反应者,必须大量饮水,同时碱化,防止药物结晶形成。

5 典型病例

潘某,女性,52岁,2018年9月23日入院。患者去西藏前3天开始口服乙酰唑胺预防高原反应,共服1周。朝拜过程中,患者出现尿量急剧减少,恶心呕吐,腹胀纳差,发热等不适。经当地医院治疗,症状无缓解,遂急来院。入院见:尿量减少,每日约300-400 ml,双下肢不肿,恶心呕吐,胸闷腹胀,食少纳呆,头晕乏力,身体困重,大便干结。舌暗红,苔黄腻,脉弦滑数。辅助检查:肾功能:Urea 33.82 mmol/L, Cr 820 umol/L, TCO₂ 12.6 mmol/L, UA 1441 umol/L;低钙、低钠、低钾(K⁺ 2.79 mmol/L), BNP 96.1 pg/ml,血常规、PTH、继发性因素均正常。尿液分析:尿酸盐结晶阳性,尿沉渣、尿蛋白阴性。双肾CT:双肾多发小结石、右输尿管中段小结石,输尿管未见扩张。既往规律体检,无肾脏疾病。入院后予以纠酸,碱化尿液,补液,降尿酸,血液透析等治疗,但患者肾功能恢复缓慢,肾中仍有结石,仍有明显消化道症状。遂采用上述中医辨病思路进行治疗,肾功能得以快速恢复,2018年10月26日复查肾功能:Urea 6.38 mmol/L, Cr 77 umol/L, UA 306 umol/L,尿常规、肾脏彩超正常,血压平稳。随访至今,一切指标均正常。

按语:患者年过七七,素有高血压病史,肝肾阴虚,肾气不充,肾失所养,容易受药物偏性的影响,导致药源性肾损害。此病例为临床少见病,也是临床急症,若不及时运用“辨证结合、机理互参”的辨证思路与方法,可能导致湿浊、瘀毒留在肾小管内,并最终出现不可逆肾衰竭。

参考文献

- 1 陈香美. 肾脏病学高级教程. 北京:人民军医出版社, 2014: 306-312.
- 2 Neyra J A, Castle Alvarez-Maza J, Novak J E. Anuric Acute Kidney Injury Induced by Acute Mountain Sickness Prophylaxis With Acetazolamide. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 2014, 2(2): 1-5.
- 3 单海冬, 赵培泉. 口服乙酰唑胺致急性肾功能衰竭一例. *眼科*, 2005, 14(4): 223.
- 4 傅延龄, 胡言锡. 半夏泻心汤的临床应用. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(S1): 102-103.
- 5 曹田梅, 张李兴. 国医大师张琪运用解毒活血汤治疗肾衰竭经验. *长春中医药大学学报*, 2014, 30(1): 39-40.
- 6 孙立, 唐勇, 马明, 等. 升降散调节气机失常的临床应用. *中成药*, 2005, 27(2): 236-238.
- 7 Ma L B, Li H, Zhang S C, *et al.* Emodin ameliorates renal fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway and function study of Smurf 2. *International Urology and Nephrology*, 2018, 50(2): 373-382.
- 8 Chen H, Huang R S, Yu X X, *et al.* Emodin protects against oxidative stress and apoptosis in HK-2 renal tubular epithelial cells after hypoxia/reoxygenation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(1): 447-452.
- 9 Tu Y, Gu L B, Chen D P, *et al.* Rhein Inhibits Autophagy in Rat Renal Tubular Cells by Regulation of AMPK/mTOR Signaling. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1-12.
- 10 Zhang D M, Li Y C, Xu D, *et al.* Protection of curcumin against fructose-induced hyperuricaemia and renal endothelial dysfunction involves NO-mediated JAK-STAT signalling in rats. *Food Chemistry*, 2012, 134(4): 2184-2193.
- 11 Sahebkar A. *Why it is necessary to translate curcumin into clinical practice for the prevention and treatment of metabolic syndrome? BioFactors*, 2013, 39(2): 197-208.
- 12 Kuwabara N, Tamada S, Iwai T, *et al.* Attenuation of renal fibrosis by curcumin in rat obstructive nephropathy. *Urology*, 2006, 67(2): 440-446.
- 13 郎睿, 余仁欢. 参芪地黄汤治疗慢性肾衰竭有效性机制探讨. *医学争鸣*, 2018, 9(5): 42-44.
- 14 陈观生, 贾奇, 马雷雷, 等. 蝉花菌丝对 Ang II 作用下的肾小管上皮细胞细胞外基质分泌的影响. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(9): 764-767.
- 15 刘玉宁, 陈以平, 王立红, 等. 蝉花菌丝对 TGF- β ₁ 作用下的肾小管上皮细胞 α -SMA 等蛋白及 mRNA 表达的影响. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(12): 1046-1049.
- 16 Joyce K E, Lucas S J E, Imray C H E, *et al.* Advances in the available non-biological pharmacotherapy prevention and treatment of acute mountain sickness and high altitude cerebral and pulmonary oedema. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2018, 19(17): 1891-1902.

Professor Liu Xusheng's Discussion on the Treatment of Acute Kidney Injury Caused by Acetazolamide in Traditional Chinese Medicine*

Wen Bin¹, Wang Xiaolei², Zou Chuan^{3**}, Lin Qizhan³, Wu Yuchi³, Lu Fuhua³, Liu Xusheng³
 (1. Nephrology Dept., Meishan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meishan 620010, China; 2.
 Nephrology Dept., Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China; 3.
 Nephrology Dept., The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Guangdong
 Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China.)

Abstract: Modernization of traditional Chinese medicine is a historical task given by the epoch to the doctor of traditional Chinese medicine, which requires modern Chinese doctors of special diseases not only to improve clinical syndromes, but also to explore how to use traditional Chinese medicine to treat modern diseases, so as to improve the prognosis. Particularly, in the face of some rare clinical diseases and critical diseases, how to use traditional Chinese medicine to treat them is even more worthy of our consideration. Professor Liu Xusheng advocated that under the guidance of the academic thought of "precise symptom differentiation", modern Chinese medicine methods of "combination of disease and syndrome and mutual reference of mechanisms" should be used to recognize and treat acute kidney injury caused by acetazolamide, and good clinical effects have been obtained.

Keywords: Liu Xusheng, precise syndrome differentiation, acetazolamide, acute kidney injury

★

(责任编辑：闫 群，责任译审：钱灵姝)