

· 综 述 ·

论附子与肾脏病

王兴煌¹ 倪秀琴²

附子,始载于《神农本草经》,谓:“附子,主风寒咳逆邪气,温中,金疮,破癥坚积聚,血瘕,寒湿痿痹,拘挛膝痛,不能行走。”列为下品,辛、甘、大热、有毒,具有回阳救逆、补火助阳、散寒除湿、止痛的功效,既善上助心阳、中温脾阳、下补肾阳而奏回阳救逆之功,又善峻补元阳、益火消阴,被称为“回阳救逆第一要药”。随着医学的发展,对药物及疾病认识的逐步深入,附子被广泛运用于肾脏病领域,如何在临床上用好附子,笔者在此略陈管见,旨在抛砖引玉。

1 古代附子温肾助阳的应用

古今善用附子者,当推仲景。仲景顾护阳气,善用附子,上煦头项,下温元阳,外暖皮腠,内煦脏腑,用于回阳救逆,温通心阳,扶阳解表,温阳利水。回阳救逆时生用,且与干姜为伍;助阳散寒时炮用,多与酸寒之白芍等配伍;且佐使姜蜜甘草,以制约其毒性^[1]。

《伤寒论》中记载附子温补肾阳的方剂众多,或为君或与他药配伍为臣,如:麻黄附子细辛汤,附子与麻黄配伍,温壮肾阳、发汗解表共奏助阳解表之功;四逆汤重用附子温壮元阳、回阳救逆,用于治疗心肾阳衰寒厥之证,为回阳救逆第一方;真武汤中附子温肾助阳以化气行水,治疗阳虚水泛证。《汤液本草》首次出现附子为入三焦和命门之剂,浮中沉无所不至,性善行,为通行诸经引用药^[2],成为后世运用附子温补命门之火的源头。明代,附子被众多医家列为要药。戴元礼言:“附子无姜不热,得甘草则性缓,得桂则补命门”。《本草纲目》又云:“得蜀椒、食盐,下达命门”。清代火神派郑钦安则提出“凡一切阳虚诸症均可应用,不必等到病至少阴方用”。郑氏认为:“阳衰阴盛诸症用附子应属常识,若能在热病高热、神昏、烦躁、脉数时使用附子则为高手”。

2 附子在慢性肾脏病中的应用

2.1 附子与肾病综合征

肾病综合征临床上主要表现为水肿、蛋白尿,湿盛

伤阳,脾肾阳虚易见,常用附子类制剂如真武汤、济生肾气丸等治疗,能起较好疗效。杨金凤等^[3]在“附子对微小病变肾病大鼠的影响”的实验研究中,发现附子煎剂具有减少蛋白尿、改善肾功能的作用,高剂量应用可明显降低血脂。吴瑞萍^[4]重用附子治疗小儿激素撤停期肾病综合征,使撤停激素后疾病复发率明显降低,临床缓解率增加。有研究认为附子注射液可提高体液免疫、细胞免疫功能及血清补体的含量,对垂体—肾上腺皮质系统具有兴奋作用,并认为附子乌头碱可兴奋下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素增强肾上腺皮质功能,同时认为附子本身可能具有糖皮质激素样作用^[5]。周远鹏^[6]研究发现附子在摘除肾上腺大鼠中仍具有抗炎作用,其抗炎作用并非通过肾上腺释放激素实现,而是附子本身具有糖皮质激素样作用。徐志敏等^[7]研究发现附子煎剂抑制炎症作用强于氢化可的松,且抗炎作用与垂体—肾上腺系统无明显关系,即无促肾上腺皮质激素样作用。附子因具有抗炎及免疫调节作用,可以提高激素的疗效,减轻机体对激素的依赖和抵抗,减少复发,而被广泛应用于肾病综合征尤其是难治性肾病综合征的治疗。

2.2 附子与慢性肾功能衰竭

慢性肾功能衰竭(简称慢性肾衰),肾内多呈高凝状态,中医学认为本病多为脾肾阳虚、湿浊瘀阻,临床上常用温脾汤或大黄附子汤等化裁治疗,以温肾泄浊。如赵平^[8]临床研究发现大黄、附子配伍,可降低血尿素氮及血肌酐作用,降低尿素氮效果优于肌酐,且大黄、附子用药比例在 1:1 时显著。杨金招等^[9]对附子不同剂量及其配伍干姜后对腺嘌呤所致小鼠慢性肾衰的疗效进行观察,结果表明高剂量附子水煎液对腺嘌呤所致慢性肾衰小鼠肾功能具有一定保护作用,且与干姜配伍后其疗效增加,毒性降低。尹玉柱等^[10]研究表明附子所含去甲乌药碱可明显扩张血管,降低血管阻力,增加供血供氧量,改善微循环;熟附子能抑制脂质过氧化反应。李立纪等^[11]实验研究表明,附子能明显抑制 ADP、胶原所致血小板聚集,并能增加微血管开放数及毛细血管口径。附子水煎剂有抗休克、抗凝、抗血栓形成、抗炎等作用^[5]。“血逢寒则凝,逢热则行”,早在《神农本草经》就提出附子具有破癥瘕、散瘀

作者单位:1.福建中医药大学研究生(福州 350122);2.福建中医药大学附属第二人民医院肾内科(福州 350003)

通讯作者:倪秀琴, Tel: 13107610391, E-mail: fjnixq@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 12. 1528

血作用。附子改善肾功能的作用可能与改善肾血流、抗凝及消除肾内癥瘕即肾内微血栓有关。

范建萍等^[12]实验研究表明附子的温阳、肾脏保护作用主要与调节乳酸代谢有关,考虑其作用机制为:提高氧利用率,增加机体氧代谢能力,减少糖酵解,使乳酸脱氢酶活性得以恢复,而使乳酸生成减少;消除自由基,修复组织膜损伤,防止细胞内酶等泄漏。乳酸的蓄积主要为剧烈运动、组织缺血缺氧引起糖酵解加强和乳酸生成增加,而附子减少乳酸生成,与其改善血运相关。

2.3 附子与高血压病

高血压病是慢性肾脏病的常见并发症,高血压病与慢性肾脏病互为因果,理想的血压对延缓肾衰进展有重要意义。研究认为附子总生物碱对血压的影响以升高血压为主,其所含氯化甲基多巴胺具有 α 受体激动作用,有明显的升压作用,同时可使脑内多种兴奋性递质如肾上腺素、多巴胺、多巴胺 β 羟化酶的含量增高,能增强多巴胺 β 羟化酶,促进体内儿茶酚胺的合成;去甲猪毛菜碱具有 α 、 β 肾上腺素受体激动的作用,能兴奋心脏、收缩血管和升高血压^[13]。附子主要应用于阳虚之证,药性辛散升浮,无使升者伏矣之效,反致升者更升之虞。中医学认为高血压病以肝阳上亢为多,治以平肝熄风、滋阴潜阳为主。吴伟等^[14]认为附子不符合高血压病安全、有效、平稳、长期的降压治疗原则,即使阳虚之体的高血压,也可致血压升高。蓝森麟等^[15]也认为补肾温阳法是阳虚或阴阳两虚型高血压病的常用治法,但不能用附子、肉桂等过于峻烈之品,否则容易阳气过亢,厥逆于上。对于伴有高血压的慢性肾脏病,附子应当谨慎使用。

3 附子的毒副作用

《本草经疏》言“附子全禀地中火土燥烈之气,而兼得乎天之热气,故其气味皆大辛大热,微兼甘苦而有剧毒”^[16]。清·张志聪在《本草崇原》中记载:“服之必发火而病毒顿生;服之必烂五脏,今年服之,明年毒发”^[17]。附子含有的乌头碱类生物碱,是引起中毒的主要成分,其中乌头碱是目前已知该生物碱类中毒性作用最强的。有临床报道 1 例乌头碱中毒后致急性肾衰竭病例,患者服后即感口唇、四肢麻木,心悸胸闷,3 天后出现少尿、蛋白尿,肾功能异常^[18]。附子中毒过程,有服后立即出现中毒症状,也有服用一段时间后出现蓄积中毒,特别是年老体弱、多病久疾之人,肾脏排泄功能不全,即使是小剂量附子,长期使用也会导致慢性蓄积中毒^[19]。《本草纲目》记载:“有人才服钱匕即发燥不堪,而昔人补剂用为常药若此数人……此皆脏

腑禀赋之偏,不可以常理概论也”^[20]。远颖等^[21]应用甲状腺素片及丙基硫氧嘧啶对大鼠进行造模,并分别以附子及附子大黄配伍对其进行干预,观察肝、肾功能及一般情况,结果表明,附子组肝、肾功能可有损伤,与大黄配伍后肝、肾功能损伤更明显。

附子毒副作用可累及各个系统,主要表现在:口唇及肢体麻木,胸闷,呼吸困难,食管烧灼感,伴有恶心、呕吐;主要体征为烦躁不安、心慌、心悸、流涎、脉搏减慢、呆滞如同大醉,皮肤苍白,瞳孔略大,对光反射迟钝,膝反射迟钝,呼吸急促,四肢及颈部肌肉痉挛,肢体湿冷,眼睑颤动,心律不齐,有期前收缩,最为突出的是心律失常^[22]。中毒机制是刺激神经系统,先兴奋后抑制,首先是兴奋感觉神经末梢、横纹肌和心肌以及中枢神经系统,继而发生上述各部位的抑制与麻痹作用^[23]。其中消化系统表现为:恶心呕吐,吞咽困难,甚至口吐白沫,口腔、食管及胃部有烧灼性的疼痛,口角流涎及腹痛、腹泻等^[24],易被误认为是尿毒症性消化系统症状,也有误认为急性胆囊炎,也有因吞咽困难而按脑梗死论治。而对于呼吸困难,肺部无明显干湿性啰音,血象不高者,往往被认为老年人反应差,而按肺炎行抗炎治疗,需引起临床重视。对于老年患者及终末期肾衰患者,附子当慎重应用,更不能长期使用。

4 临床体会

4.1 温阳利水,当邪有出路

附子在肾脏病的应用,首推温阳利水之功,但应使邪有出路。肾主水,参与水液代谢,水化于气,气赖于阳,水液的输化有赖于肾阳的蒸化、开阖作用。肾脏病常有水肿之症,对于水肿的治疗,《素问·汤液醴醢论》提出:“平治于权衡,去菀陈莖……开鬼门,洁净府”。《景岳全书》言:“凡水肿等证……盖水为至阴,故其本在肾”,从而提出“温补即所以化气,气化而全愈者,愈出自然”。水邪有出路,则邪去病安。纵然是系统性红斑狼疮性肾炎肾病综合征、乙肝相关性肾炎肾病综合征,大量蛋白尿、水肿,予真武汤化裁以温阳利水,可使水肿消退,蛋白尿改善,同样可取得很好的疗效,而无阳毒流窜、肝阳化风之弊。附子应用于重视剂量、配伍与疗程,如《素问·五常政大论》:“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九……无使过之,伤其正也”。同时认为水邪要有出路,才能邪去正安,即重视自身肾功能的状态。

若水邪无出路,气化则可能妄行。如某老年尿毒症患者,每周 3 次规律血液透析及配合降压、降糖、营养支持等治疗,原本全身状况良好。之后突发面色灰

暗、恶心呕吐、呃逆频作、腹痛烧心、不思饮食、耳鸣耳聋、喘促不能平卧而住院,查肝功能正常,大量胸腹水及心包积液,当时按胆囊炎予抗炎保护胃黏膜,以及加强超滤等治疗,未见好转。追问病史,患者诉因形寒怕冷,近 1 个多月来一直服用中药颗粒剂,观其方每剂含附子 15 g。考虑附子中毒,停用附子制剂,予增加透析次数为每周 4 次及加强脱水后诸症渐平,但耳聋难复。故认为晚期尿毒症患者,肾脏无排泄功能,药物极易蓄积而中毒。且附子大辛大热走窜,极易逼津外越而妄行,同时认为附子可能有耳毒性。

4.2 温阳益气,当少火以生气

在尿毒症晚期,阴阳衰微,大剂量附子有可能耗竭肾中元阴元阳。吴伟等^[14]观察发现临床上中、晚期肾衰竭患者服用附子制剂会加剧肾功能恶化。如《内经·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”。《医宗金鉴》谓“肾气丸纳附桂于滋阴剂中十倍之一,意不在补火,而在微微生火,即生肾气也”。至虚之体,当少火以生气,可见一斑。

综上,附子如同西药环孢素、普乐可复之类,既可用于肾脏病的治疗,对降低蛋白尿及利尿消肿有较好的疗效,但同时又有一定的肾毒性,对中、晚期肾衰竭患者可能有加剧作用,治疗存在一定的局限性。且剂量小或难以取效,剂量过大或疗程过长,或有动阳化毒,变证丛生之虞,临床上过度应用而致各种血证的也不在少数。《中华人民共和国药典》规定附子用量 3~15 g,指出宜先煎 30~60 min,以减轻毒性,以口尝无麻辣为度。但临证时仍需因时、因地、因人制宜,尤其应因人制宜,老年患者及肾衰竭患者,肾脏排泄功能低下,极易蓄积中毒,应当谨慎使用。如何将附子更好地应用于肾脏病领域,针对其所适应的肾功能状态即处于哪一期,尚有待深入的研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] 叶俏波,邓中甲. 附子运用的历史沿革[J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(3): 71-73.
- [2] 王好古. 汤液本草. 崔扫尘,尤荣辑点校[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 68.
- [3] 杨金凤,王长松,王媛媛,等. 附子对微小病变肾病大鼠的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(S1): 245-247.
- [4] 吴瑞萍. 重用黑附子治疗激素撤减期小儿肾病综合征 48

- 例[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(7): 36-37.
- [5] 黄兆胜主编. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 226.
- [6] 周远鹏. 附子及其主要成分的药理作用和毒性[J]. 药理学学报, 1983, 18(5): 394-400.
- [7] 徐志敏,马春力,郑淑琴,等. 附子对大鼠的抗炎作用[J]. 佳木斯医学院学报, 1994, 17(5): 1-2.
- [8] 赵平. 大黄附子不同配伍比例灌肠治疗慢性肾衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 302-304.
- [9] 杨金招,范建萍. 附子及附子配伍干姜对腺嘌呤所致慢性肾衰小鼠肾功能的影响[J]. 实验与应用, 2011, 35(5): 224-229.
- [10] 尹玉柱,石岩殊. 附子的应用体会与功效机制的现代研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(12): 272-273.
- [11] 李立纪,张风雷,吴荣祖,等. 附子和附片回阳救逆作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(6): 31-33.
- [12] 范建萍,杨金招,王友群. 附子对两种不同慢性肾病小鼠乳酸代谢的影响[J]. 药理学进展, 2011, 35(7): 323-329.
- [13] 徐晓玉主编. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 147-150.
- [14] 吴伟,卿立金,吴辉,等. 附子治疗高血压病的思考[J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 622-623.
- [15] 蓝森麟,蓝海. 补肾温阳法论治高血压病眩晕的机理浅析[J]. 国际医药卫生导报, 2007, 13(4): 98-100.
- [16] 明·缪希雍. 本草经疏[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2002: 150.
- [17] 清·张志聪. 本草崇原[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 129.
- [18] 王新月. 附子蓄积中毒例析[J]. 中医函授通讯, 1997, 16(2): 13.
- [19] 林曦,胡晓萍. 中药附子中毒的诊治体会[J]. 临床误诊误治, 2006, 19(12): 86-87.
- [20] 明·李时珍. 本草纲目[M]. 长春: 吉林大学出版社, 2009: 208.
- [21] 远颖,张增瑞. 附子大黄配伍的毒副作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(21): 2625-2626.
- [22] 郑尚辉. 中药附子临床药理及应用[J]. 内蒙古中医药, 2012, 30(9): 69-71.
- [23] 鲍捷,王均宁,张成博. 附子中毒及预防研究分析[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(2): 108-110.
- [24] 张金莲,曾昭君,张冰,等. 附子临床不良反应分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 18(18): 228-231.

(收稿:2014-12-27 修回:2015-09-10)