

· 中医病案析评 ·

皮肤红斑、咳嗽、咯痰、咯血、腰痛病案 1 例

韦袞政 潘承政

【摘要】 系统性红斑狼疮中青年发病者,多有湿热体质,其长期服用糖皮质激素治疗,可导致免疫功能的进一步下降,会引起肺曲霉菌的继发感染,常发生骨质疏松的并发症。长期服用糖皮质激素多耗伤阴气,湿热壅盛并阴虚阳亢者,易致痰热郁肺。肺曲霉菌有湿热的特性,常导致痰瘀的病变。其病变的主要表现之一是咯血,西医治疗应用抗真菌药为主,中医治则以清热、化痰、利湿为关键。对于系统性红斑狼疮继发肺曲霉菌感染并发骨质疏松症给予中西医结合治疗的效果更好。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 肺曲霉菌感染; 咯血

【中图分类号】 R249 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.12.012

1 病历摘要

患者,男,36岁,中学教师。主诉:皮肤红斑8年,腰痛3月,咳嗽、咯痰、咯血5月并加重1周。于2012年10月24日初诊。患者有皮肤红斑8年余,已经确诊为“系统性红斑狼疮”8年余,并一直服用“泼尼松”治疗,开始时40 mg/日,5年前改为25 mg/日,持续服用。5月前开始咳嗽、咯痰,随后伴有咯血,色鲜红,一天3~10口,多数是痰中带血,遂在县级医院住院治疗,治疗后咳嗽、咯痰、咯血无明显减轻,伴有胸闷、腰痛,并逐日加重,3月前住进市级医院治疗,行肺部、腰椎CT检查,结果提示“右下肺团块状阴影(大约 $2 \times 3 \times 4 \text{ cm}^3$)、腰椎压缩性骨折”,经纤维支气管镜检查、痰培养等相关检查,诊断为“系统性红斑狼疮、肺曲霉菌感染、腰椎压缩性骨折”,经用“两性霉素”静滴,用药5天后患者感到身痛不适,查见肝功能明显损害,遂停用“两性霉素”,改用“伊曲康唑”口服,而“泼尼松”也改为15 mg/日,并进行补钙等对症治疗。出院后咳嗽、咯痰、咯血仍反复发作,2月前因咯血加重又住进市级医院,诊断同前,用“伏立康唑”静脉滴注,用药5天后又出现全身不适,查见肝功能明显损害,遂停用“伏立康唑”,续以“伊曲康唑”口服。出院后症状稍有改善,但咳嗽、咯痰、咯血仍存在,因咯血反复发作并加重1周,遂来本院就诊。症见:面红,咳嗽,咯痰量多,痰色黄粘稠时带血丝,偶痰中带血块,每日3~5口,气喘,动则有甚,黄稠涕,喉中痰鸣,咽痒,咽痛灼热,胸闷,腰痛,乏力,口干,口苦,寐差,纳差,大便稀溏,小便黄。舌质暗红,舌苔黄腻,脉弦。颜面、躯身、肢体散在皮肤红斑,颜色较淡,面色潮红,双肺呼

吸音清,心率70次/分,律齐,腹平软,腰椎1~4棘旁压痛,双下肢不肿。肺部、腰椎CT片结果同上。根据患者病史、症状、体征、检查结果,四诊合参,中医诊断:(1)红蝴蝶疮(热毒炽盛);(2)咳嗽(痰热壅肺);(3)咯血(痰热壅肺);(4)腰痛(肾虚)。西医诊断:(1)系统性红斑狼疮;(2)肺曲霉菌感染;(3)腰椎椎体压缩性骨折。治法:给予滋阴清热、化痰止咳、凉血止血。方用南沙参麦冬汤、清金化痰汤、犀角地黄汤加减。药用:南沙参20g、麦冬10g、玉竹10g、石斛10g、天花粉20g、桑白皮30g、黄芩15g、射干15g、蝉蜕5g、紫菀15g、款冬花15g、百部15g、杏仁15g、瓜蒌皮15g、浙贝母15g、山栀子15g、地榆15g、侧柏叶15g、仙鹤草15g、藕节炭10g、丹参15g、当归10g、桃仁10g、赤芍15g、水牛角末30g。5剂,每天1剂,水煎服,每天3次。

患者皮肤红斑多年,提示火热体质,火热壅盛,热盛伤阴,阴虚火旺是其机体的内在病理,长期服用糖皮质激素“泼尼松”,促使阴虚火旺进一步恶化,脾胃阴虚,运化不足,水湿不化,湿热互结,故咳嗽黄稠,咯血鲜红,咽痛、灼热,舌苔黄腻,为痰热壅肺,火热灼伤脉络,肾阴不足则腰痛、乏力、难以屈伸。药用南沙参、麦冬、玉竹、石斛、天花粉滋阴清热,黄芩、射干、蝉蜕、紫菀、款冬花、百部、杏仁、瓜蒌皮、浙贝母、山栀子清肺化痰,地榆、侧柏叶、仙鹤草、藕节炭凉血止血,丹参、当归、桃仁、赤芍凉血活血。

2012年11月2日二诊:咽灼热减轻,口干口苦好转,仍有咳嗽、咯痰,咯血次数及量均减少但仍发作,大便溏。守前方去当归、桃仁、丹参活血通便之品。痰热壅盛,改水牛角末为60g,加黄芪30g、石膏30g、知母10g,取黄芪白虎汤之意,赤芍改为白芍,加牡丹皮15g柔肝止血,予续断15g补肾强筋骨。5剂,每天1剂,水煎服。复查胸部CT结果提示:与2012年7月9日片相比无变化。

2012年11月14日三诊:咳嗽、咯痰较前减少,咯血仍发作,较前偶有加重。滋阴已有时,守前方去南沙参、麦冬、玉竹、石斛、白芍、牡丹皮滋阴之品,咯血不止加白茅根凉血

作者单位:650031 昆明,云南省中医医院呼吸科[潘承政(硕士研究生)、韦袞政]

作者简介:潘承政(1984-),2011级在读硕士研究生。研究方向:心肺疾病防治研究。E-mail:102389800@qq.com

通讯作者:韦袞政(1964-),博士,副主任医师。研究方向:肺系疾病临床研究。E-mail:weigunzheng@qq.com

止血,加炒皂角刺 20 g 化痰散结,加茯苓 15 g、茵陈 10 g、连翘 15 g 清热利湿,加桔梗 10 g、葶苈子 15 g、浮海石 15 g 化痰止咳。5 剂,每天 1 剂,水煎服。

2012 年 11 月 23 日四诊:咳嗽、咯痰、咯血进一步减少,咽痛,时流清涕。咯血有减少,复感外邪,风热犯肺,守前一方去白茅根、藕节炭、茯苓、浙贝母、知母,加金银花 10 g、荆芥 10 g、薄荷 10 g、牛蒡子 15 g、苍耳子 5 g、土茯苓 15 g 疏风清热利湿。5 剂,每天 1 剂,水煎服。

2012 年 12 月 5 日五诊:咳嗽、咯痰、咯血同前,腹胀,无流涕,无咽痛,大便较前稀。表证已解,守前一方去金银花、连翘、荆芥、薄荷、牛蒡子、苍耳子、土茯苓、茵陈、瓜蒌皮,加炒白术 15 g、党参 15 g、炙麻黄 10 g、前胡 10 g、炒苍术 10 g、炒厚朴 10 g、陈皮 5 g、补骨脂 15 g、赤石脂 10 g 健脾补肾燥湿,宣肺止咳。5 剂,每天 1 剂,水煎服。7 天前曾到市级医院复诊,把“泼尼松”用量减为 5 mg/天。

2012 年 12 月 14 日六诊:大便正常,咳嗽减少,咯血进一步减少,口苦无好转,无腹胀,守前一方去赤石脂、炒苍术、炒厚朴、陈皮、党参,加胆南星 10 g 化痰散结。5 剂,每天 1 剂,水煎服。

2012 年 12 月 19 日七诊:偶有咳嗽,偶有咯血,偶有痰中带血,一周 1~2 口,气喘、乏力明显好转。为了服药方便,要求给予免煎剂中药口服。口苦减轻,守前一方去胆南星;咳嗽减轻,去炙麻黄;腰痛不减,加熟地黄 30 g 滋阴补肾。5 剂,每天 1 剂。

2013 年 1 月 18 日八诊:偶咳嗽,少咯白色泡沫痰,无咯血,守前一方去石膏、仙鹤草,加防风 10 g 调和营卫固表,仍用免煎剂口服。5 剂,每天 1 剂。

2013 年 3 月 8 日九诊:无咳嗽,无咯血,偶咯黄痰,腰痛。守前方去栀子、葶苈子、浮海石,加败酱草 15 g、鱼腥草 15 g、金荞麦 15 g、牛膝 15 g 清热化痰散结利湿。5 剂,每天 1 剂。

2013 年 3 月 22 日十诊:无咳嗽,无咯痰,无咯血,腰痛,舌质暗红,舌苔黄腻,脉弦。守前一方去败酱草、鱼腥草、金荞麦、桔梗,加牡蛎 30 g、夏枯草 10 g 化痰散结。5 剂,每天 1 剂,水煎服。

2013 年 4 月 10 日十一诊:无咳嗽,无咯痰,无咯血,大便稀好转,舌质暗红,舌苔黄腻,脉弦。胸部 CT 复查结果并与以往 CT 片对比提示“原右下肺团块阴影消失,右下肺局限性支气管扩张,局限性胸膜增厚粘连”,患者已无咳嗽、咯血,守前一方去水牛角、地榆、侧柏叶寒凉止血之品,继以紫菀、款冬花、黄芩、射干、皂角刺、桑白皮、杏仁、蝉蜕等清肺化痰,牡蛎 30 g、夏枯草 10 g 化痰散结,玉屏风散益气固卫,加薏苡仁 15 g、杜仲 15 g、骨碎补 15 g、山药 15 g 等补肾健脾强筋骨。5 剂,每天 1 剂。予停用伊曲康唑,继服泼尼松 5 mg/天。2012 年 10 月以来未服其他中药,也未服其他抗真菌药。

2 分析与讨论

2.1 红斑狼疮是该患者的基础疾病

系统性红斑狼疮(SLE)是自身免疫介导的,以免疫性炎

症为突出表现的弥漫性结缔组织病^[1]。系统性红斑狼疮的治疗药物以非甾体抗炎药、抗疟药、糖皮质激素、免疫抑制剂等为主。糖皮质激素是免疫抑制剂,是一把“双刃剑”,有多种不良反应,如常见的感染、骨质疏松、无菌性骨坏死,还有高血压、高血糖、高血脂、低钾血症、白内障、体重增加、水钠潴留等。该患者以“泼尼松”为主要治疗药物,服用时间较长,对系统性红斑狼疮的控制疗效尚可,但对肺曲霉菌、骨质疏松的发生有一定的影响。系统性红斑狼疮等慢性自身免疫性疾病,一旦应用糖皮质激素,应警惕不良反应的发生。

2.2 肺曲霉菌是继发感染

侵袭性肺曲霉菌(IPA)病很少为原发病,多数情况下是继发于一些慢性疾病。正是由于本患者自身免疫炎症,并用糖皮质激素抑制免疫治疗,为曲霉菌的感染营造了机会。糖皮质激素能抑制炎症反应,使吞噬细胞功能减弱,中性粒细胞溶酶体膜稳定,淋巴细胞的结构与功能障碍,阻止酶的释放,使免疫因子、免疫抗体的形成减少,因而宿主的抗原抗体反应降低;同时也抑制了干扰素的形成和活性,从而对进入支气管黏膜及肺泡的真菌孢子、芽胞管及菌丝的杀灭与吞噬及溶解作用变弱,甚至功能丧失,以致真菌孢子大量繁殖,诱发“肺曲霉菌”感染。本病案的发病与该患者的红斑狼疮肺侵害免疫力降低及糖皮质激素的免疫抑制密切相关。肺曲霉菌病的诊断以宿主因素、临床特征、微生物学、组织病理学为依据,肺曲霉菌病的治疗药物首选两性霉素 B。但目前通常选用伊曲康唑治疗,危重患者亦可选择伏立康唑或卡泊芬净^[2]。该患者是服用“泼尼松”治疗红斑狼疮疾病 8 年后发生的肺曲霉菌感染,是免疫抑制后诱发的继发感染。而该患者对两性霉素、伏立康唑均有显著的不良反应,对伊曲康唑的治疗仍有效果。

2.3 骨质疏松是该患者的严重并发症

系统性红斑狼疮应用糖皮质激素是其有效治疗方法之一,糖皮质激素是目前已知的药物中对骨质疏松的影响最突出和最广泛的^[3]。超生理剂量的糖皮质激素会抑制成骨细胞前体细胞的分化,抑制成熟成骨细胞的功能,促进成骨细胞和骨细胞凋亡,造成骨细胞数目减少,并抑制 I 型胶原合成。骨质丢失程度与糖皮质激素使用剂量和时间也有关系,长期应用糖皮质激素治疗后,会引起骨质疏松^[4]。系统性红斑狼疮患者是骨质疏松的高发人群。糖皮质激素治疗是引起骨质疏松、压缩性骨折的诱因,腰痛是其表现之一。该患者服用“泼尼松”治疗 8 年,腰痛并发现“腰椎压缩性骨折”3 月,是由于服用糖皮质激素治疗后出现的骨质疏松并发症。

2.4 病证机要

红斑狼疮的发病及发展,与体质有明显的关系,年龄越大,阳虚质发生率越大;年龄越小,湿热质发生率越大^[5]。该患者中年发病,面色潮红,皮肤红斑,湿热为重,阴虚阳亢,毒邪为患,毒损络脉是系统性红斑狼疮的主要病机^[6]。普遍认为,糖皮质激素是免疫抑制剂,应用糖皮质激素治疗后,机体免疫功能下降。患者长期应用糖皮质激素治疗,从中医

的角度看,是耗伤正气,导致正气不足;从影响的阴阳气血来看,耗伤阴阳较重;从阴阳两方面看,糖皮质激素性属纯阳,长期大量使用多耗伤阴气^[7],出现阴虚的表象较重。从疾病发生的体质看,阴虚者应用糖皮质激素后并发症更多、更重。伤及肾阴则腰痛显著。从病菌特性上看,曲霉菌广泛存在于潮湿环境,具有湿的特性;曲霉菌孢子体积小,直径约 2~5 μm ,重量轻,容易悬浮在空气中,尤其易存在于潮湿阴暗,通风不良的环境中,可随空气进入呼吸道;湿性粘腻,难以化除。在 X 线或 CT 影像学特征为:病灶呈肿块或结节可单发或多发,可出现“新月征”、“洞中球征”、“晕征”、“空气支气管征”、磨玻璃样密度改变及片状低密度阴影^[8]。这种特征从病理看,有痰瘀的特性。从致病的症状上看有咳嗽、咳痰的表现,是霉菌的病变影响到肺气肃降及津液输布的功能。从演变看,肺曲霉菌症状以发热、咯血为常见的临床表现^[9],有火热的特性,是热邪熏蒸、热伤血络的现象。故红斑狼疮患者应用糖皮质激素后加重阴虚体质的病变,则肺曲霉菌易于侵袭,从而导致湿、热、痰、瘀的病邪内生。治疗上以滋阴、清热、利湿、化痰、止咳、化瘀、止血为原则。其中清热、化痰、利湿最为关键。

2.5 咯血的治疗策略

咯血被认为是肺曲霉菌病最普遍的症状,是肺曲霉菌侵袭的系列病变发生肺血管破裂引起的急症,应当及时治疗。咯血的一般治疗,从治火、治气、治血三方面考虑,采用止血、祛瘀、宁血、补虚的法则。而对于该患者,应从治火、治血两方面,采用清热、化痰、利湿、止血、宁血的措施,标本同治。该患者既有痰热壅肺实证,又有肾阴亏虚虚证的本虚标实证。标本先后的判定、清热补虚的轻重、清热利湿化痰的配合、止血与宁血的结合等应勘酌清楚。在虚实夹杂之证难寻玄机,难取功补之法时从标证入手。一般确有实证,应以泻实,确有虚证还是补虚。该患者体虚而热重,单纯清热是治病急,补虚方是治病本,掌握虚实的缓急,视湿热的轻重,酌情加大清热的分量。单纯清热则湿难去,单纯利湿则热难消,清热利湿化痰散结相结合,才能使内在的湿热之瘀肿消散。咯血的治疗止血是治标,宁血是治本,单纯止血,不治根本,出血易于反复。该患者就诊初期咯血为急,咳嗽为次,腰痛为缓,皮肤红斑在先。急则治其标,缓则治其本,治咯血为先,治骨质疏松为后,治皮肤红斑是长期疗法。以清肺化痰利湿药治本,以地榆、侧柏叶、仙鹤草、藕节炭凉血止血以治标,标本同治方能取得稳定疗效,但伊曲康唑对咯血的治疗效果不佳。

2.6 霉菌感染,走中西医结合之路

该患者确诊为肺曲霉菌感染并行伊曲康唑治疗 3 月后配合中医药治疗,伊曲康唑的疗效是确切的。但肺曲霉菌的中医药疗效不可轻视,服中药后咳嗽减轻,咯血明显减少,服中药两个月后咯血基本消失。伊曲康唑通过抑制真菌细胞色素 P450 依赖甾醇 14 α -脱甲基酶的活性阻止真菌细胞膜麦角固醇的合成达到抑制真菌增殖、促进真菌死亡的目的。中药也有抗真菌的活性成分,如大蒜中的大蒜素对多种真菌有抑制杀灭作用^[10];丁香挥发油中的酚类物质能破坏霉菌

结构,能迅速杀灭青霉、曲霉、木霉、根霉等霉菌,抑制其繁殖^[11],蒙古蒿和毛连蒿中分离出的萜类成分对黄曲霉菌、黑曲霉菌、白地霉菌、热带假丝酵母菌、白假丝酵母菌等多种真菌具有较强的抗菌活性^[12]。以乙醇为溶剂的黄连、苦参、百部、青蒿等中草药提取液配制成的复方,对霉菌和真菌都具有良好的杀灭效果^[13]。陈皮、藿香、艾叶和肉桂均有明显的抗霉菌活性^[14]。中药活性成分肉桂醛和柠檬醛有良好的体外抗曲霉菌活性^[15];肉桂醛、柠檬醛可能通过影响黄曲霉麦角固醇的生物合成而抑制其生长;肉桂醛、柠檬醛对 alb1 基因 mRNA 表达有明显抑制作用^[16]。活血化瘀的药物能够改善循环,以及化痰散结药物能够促进炎症的吸收及肿块的消散。中药有效成分抗霉菌的作用机制主要在以下几方面:(1)直接与菌体生物膜成分结合,干扰菌体代谢;(2)通过与某些蛋白结合,再与菌体相关受体结合,阻碍菌体的正常代谢;(3)通过调节某些细胞因子,抑制菌体代谢;(4)通过调控某些基因片段,抑制菌体的生物合成;(5)通过调节增强机体免疫力,提高机体的抗菌能力,隔离菌体,促进损伤组织的修复。由于单味中药成分十分复杂,复方中药的成分更是繁杂,往往是通过多途径、多靶点来发挥抗菌作用。至于本方类中药具体成分抑制杀灭霉菌的具体靶点、信号转导、基因调控等方面有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(8):508-513.
- [2] 周新. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(21):1752-1753.
- [3] 吴若琪. 红斑狼疮患者的骨骼变“脆弱”[N]. 中国医药报,2013-08-06(005).
- [4] 杨林,陶天遵,刘枫晨,等. 地塞米松对成人成骨细胞增殖和分化影响的实验研究[J]. 中华骨科杂志,2001,21(8):493-497.
- [5] 张明英,关彤. 系统性红斑狼疮患者中医体质调查报告[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(4):454-457.
- [6] 惠乃玲,李振彬,杨静. 从“毒”论治系统性红斑狼疮[J]. 河北中医,2008,30(12):1276-1277.
- [7] 朱月玲,谢冠群,范永升,等. 探析红斑狼疮使用 GCS 不同阶段的辨证施治[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(7):934-935.
- [8] 胡加旺,余文蔚,李奕萍,等. 肺曲霉菌病的影像诊断[J]. 影像诊断与介入放射学,2008,17(6):260-262.
- [9] 曾惠清,蔡雪莹,陈波,等. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的临床特点[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(2):258-260.
- [10] 谷魁菊. 几种常见中草药的抗菌、防霉效果[J]. 养殖技术顾问,2012,(4):234.
- [11] 张广文,蓝文键,苏镜媛,等. 广藿香精油化学成分分析及其抗菌活性研究(II)[J]. 中草药,2002,33(3):210-212.
- [12] 宋哈,董佩晶,童中胜,等. 单味中药和有效部位的抗真菌作用研究进展及存在问题[J]. 中西医结合研究,2009,1(1):49-51.
- [13] 刘衡川,李灶平,张朝武,等. 一种中药复配消毒剂的研制及