

从中医角度认识抗生素耐药及案例举隅

王桃¹ 刘良丽²

1 贵州中医药大学 贵州 贵阳 550002;

2 贵州中医药大学第一附属医院 贵州 贵阳 550002

摘要:我国抗生素滥用导致的细菌耐药性是临床上面临的巨大挑战, 抗生素运用时伴随的不良反应也是一个很严峻的问题, 如何从中医理论方面去改善抗生素这两方面问题, 同时, 使得抗生素的使用更加合理显得非常重要。抗生素中药化为抗生素基于中医理论去探讨运用奠定了基础, 依据辨证论治和整体观念原则, 本文将从辨证论治、中药七情、体质、四时这四方面论述抗生素中药化的临床运用, 力求为抗生素的西药中药化临床运用有一定的启示, 为缓解目前抗生素的耐药性和不良反应指明中医新方向。

关键词: 抗生素; 西药中药化; 中医中药

中医治疗讲究辩证的思维方式和整体的观念。与西医的循证医学观念不同, 中医治疗致力于将患者的具体情况与自然界和社会因素相结合。辨证治疗是具有中医特点的治疗原则, 同病异病的治疗是辨证治疗的最好体现, 而中药的配伍在治疗中非常重要, 根据病情及中药的七情, 选择合适的可以对应的药和证, 体质和四气作为相对稳定的因素, 可作为增加或减少治疗药物的参考标准。抗生素中药化具有中药的四气五味、性味归经等属性, 为减少抗生素的耐药性和不良反应起到一定的作用, 为缓解抗生素新药开发速度慢和细菌耐药性进化快之间矛盾, 以求提高抗生素的敏感性、降低耐药性和减少不良反应, 为如今临床上抗生素的使用提供一个思路。

辨证论治

白伟等^[1]提出青霉素性寒凉, 味苦、辛, 归心、肺、脾、肝、肾诸经, 具有清热解表、解毒排脓、祛风除湿的功效。王思文等^[2]通过细胞学方法验证氨苄西林等十种抗生素能够抑制体外细胞的生长和降低细胞密度, 得出这十种抗生素的寒凉属性的结论。根据中医理论“热者寒之, 寒者热之”的观点, 因此青霉素多用于中医辨证为热证的感染性疾病, 应避免应用于寒证。李务贞等^[3]通过对比 61 例不同证型的呼吸道感染患者使用抗生素的疗效临床研究证实, 青霉素、氨苄青霉素对实热证的疗效比虚寒证好, 且发现实证型 45% 患者 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$, 而虚证型无 1 例, 反之, 虚证型 $WBC < 10.0 \times 10^9/L$ 达 50%, 提示白细胞计数可作为选用抗生素及中医辨证分型的参考条件之一。郑宝凤等^[4]在运用新福欣(头孢呋辛钠)治疗肺炎引起的咳嗽时, 发现中医辨证为痰热型咳嗽的疗效明显优于其他证型的咳嗽。袁玲^[5]通过对抗生素导致腹泻患者的中医证候进行分析发现脾胃虚弱证、脾肾阳虚证最常见。因而在运用抗生素时应充分考虑患者具体情况, 对于虚证和寒证患者在应用抗生素时, 可配合温阳药使用, 以免抗生素苦寒损伤阳气^[6]。

中药七情

《本草蒙筌》:“有相须者, 二药相宜, 可兼用之也。有相使者, 能为使卒, 引达诸经也。此二者不必同类, 如和羹调食, 鱼肉、葱豉各有宜, 合共相宜发足尔”。中药的七情包括单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反, 而相须和相使则是起到增效之功。在药物配伍时, 应该尽可能做到提高临床疗效, 同时避免不良反应。

关于如何去加强抗生素的疗效, 目前针对 β -内酰胺类抗生素耐药的细菌开发出 β -内酰胺酶抑制剂, 比如克拉维酸、他唑巴坦、舒巴坦^[1]。 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂的合用与中药的七情中的相须有着异曲同工之妙。

实际上, 有研究已经表明, 中药与抗生素联合使用具有降低抗生素耐药性和减少抗生素的用量的作用^[8]。黄梅等^[9]总结了中药对多种耐药菌的抗菌作用和增加细菌对抗生素敏感性的作用机制: 1. 影响细菌生物膜通透性, 起到直接杀灭细菌的作用。2. 抑制蛋白质和核酸的合成, 干扰细菌的代谢过程。3. 抑制细菌代谢过程所需酶的活性。4. 抑制细菌的主动外排系统来产生抗耐药性的作用。5. 消除耐药质粒来达到抗耐药性的效果。逯海朋^[10]发现桑枝可通过破坏细胞壁等机制, 对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、红色毛癣菌、大肠杆菌起到抑制作用, 与硝酸益康唑、庆大霉素合用时表现为协同作用。Chan Ben C L 等^[11]发现马齿苋通过抑制细菌细胞的外排泵, 能够抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 增加红霉素的敏感性。Periasamy H 等^[12]发现白花丹通过抑制细胞分裂, 影响耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的增殖, 加强环丙沙星和哌拉西林的抗菌效果。陈会^[13]发现黄精、胡椒、山楂、甘草与土霉素在抗副溶血弧菌方面具有协同作用, 与增加细胞膜通透性、抑制外排泵、提高免疫相关基因表达有关。

体质

体质是先天禀赋和后天获得的基础上人体形成的一种在形态结构、生理功能、心理状态等方面的相对稳定的个体特性, 与致病因素的易感性、发病类型的倾向性密切相关^[14]。中医体质学说始于《黄帝内经》, 书中从阴阳、五行、经络三个方面区分不同体质^[15]。《灵枢·通天》云:“盖有太阴之人, 少阴之人, 太阳之人, 少阳之人, 阴阳平和之人。凡五人者, 其态不同, 其筋骨气血各不相同”。基于大样本临床体质调查结果, 《中医体质分类与判定》中归纳出平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质等九种常见体质。吴晓琳等通过体质辨识量表对抗生素引起腹泻的 23 名患者进行体质分类总结出: 阳虚质 15 例、痰湿质 8 例。由此可见, 阳虚质和痰湿质的体质在运用抗生素进行治疗时容易导致腹泻。少阴人体质(阳虚质)发生上呼吸道感染时, 黄芪注射液与头孢哌酮钠、病毒唑合用能够显著提高头孢哌酮钠联合病毒唑治疗效果, 作用机制可能与改善体质、提高免疫力有关。因而, 抗生素在应用时应注意辨别患者体质, 对于阳虚质和痰湿质患者, 可与健脾温阳或燥湿化痰的中药配伍以预防腹泻, 对于阳虚质患者, 可配伍温阳益气药以加强抗生素的治疗效果。

四时

“春生, 夏长, 秋收, 冬藏, 是气之常也, 人亦应之, 以一日分为四时, 朝则为春, 日中为夏, 日入为秋, 夜半为冬”。春温、夏热、长夏湿、秋凉、冬寒的气候特点, 是由于四时阴阳的消长平衡, 形成了寒凉温热的不同变化。阴阳的变化本质上就是能量状态高低不同, 温度的变化可以客观

地反映能量状态。MacFadden 等在美国国内研究表明, 当一个地区的温度上升 10℃ 时, 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌对抗生素耐药率分别增加 4.2%、2.2%、2.7%, 通过多变量分析发现, 金黄色葡萄球菌对氯唑西林的耐药率增加 5.8%, 对氟喹诺酮类和大环内酯类药物耐药率分别增加 3.7% 和 6.0%。白常乐发现培养基温度由 28℃ 提高到 37℃ 时, 鼠疫菌对强力霉素、利福平、氨苄青霉素和庆大霉素的敏感性明显下降。随着温度的升高, 头孢类菌素类抗生素的杂质含量逐渐增加、合格放置时间缩短。中药的剂量使用与季节有关, 春夏气温高于秋冬, 因此, 在运用寒凉药物时春夏的剂量应该比秋冬的剂量大。抗生素的中药属性为寒凉, 所以, 在临床运用时应根据季节的不同适当调整用药剂量, 春夏季节应视情况增加剂量, 而秋冬则应减少剂量。根据“人以天地之气生, 四时之法成”, 人与四时相应, 早上对应春季, 中午对应夏季, 因此, 人的阳气在早上至中午之间较旺盛, 在使用抗生素时, 可考虑在此期间服药, 以减少抗生素的寒凉之性损伤人体阳气。

案例举隅

导师刘良丽教授为贵州省名中医, 擅长临床肺部疾病的中西医结合诊疗。患者支某系 75 岁男性, 慢阻肺、支气管扩张症、肺鳞癌基础, 因“咳嗽、咳痰 18+ 年, 气促 11+ 年, 加重 7 天”于 2022 年 2 月 21 日(雨水后 3 天)入院, 入院症见: 咳嗽、咳黄脓痰, 量多不易咳出, 活动后感喘息、气促明显, 休息后缓解, 伴右侧胸背部疼痛, 偶有心悸, 高枕卧位, 精神萎软, 纳可眠欠佳, 二便调。入院查血常规示: 白细胞 16.98x10⁹/L, 中性粒细胞百分比 82.80%, 胸部 CT 示: 考虑双肺慢性感染性病变(右肺为著)并右肺多发支气管扩张、右肺部分肺毁损改变, 右肺 CA 切除术后改变, 入院后予哌拉西林他唑巴坦联合依替米星积极控制感染, 乙酰半胱氨酸泡腾片稀释痰液, 余对症治疗; 中医方面, 以“化痰祛瘀, 泻肺平喘”为法, 方予“清肺保元汤”加减, 该方为导师刘良丽主任治疗肺部感染性疾病的经验方, 对细菌性肺炎等肺病在临床上却有疗效, 拟方如下: 百部 12g, 蒲公英 12g, 桑白皮 12g, 浙贝母 10g, 桔梗 10g, 苦杏仁 10g, 茯苓 12g, 甘草 3g, 酸枣仁 10g, 合欢皮 10g, 补骨脂 10g, 瓜蒌皮 10g, 瓜蒌子 10g, 麸炒白术 12g, 当归 10g, 五味子 10g, 僵蚕 10g, 胆南星 10g, 黄芪 10g, 党参 10g, 方中桑白皮清热泻肺, 百部下气止咳, 茯苓、白术健脾化痰, 蒲公英清热解毒, 桔梗宣肺祛痰利咽, 浙贝母清热散结、化痰止咳, 以杜生痰之源; 瓜蒌皮、瓜蒌子化痰止咳, 杏仁止咳平喘, 合欢皮解郁安神、活血消肿, 酸枣仁宁心安神, 五味子敛肺止咳, 僵蚕化痰散结, 胆南星清热化痰, 黄芪补气升阳, 党参补脾益肺、生津养血, 当归活血行气, 补骨脂纳气平喘, 甘草调和诸药。

2 月 27 患者痰培养 + 鉴定示: 铜绿假单胞菌 2+, 药敏: 对头孢类、哌拉西林耐药, 对庆大霉素、阿米卡星敏感, 当前已用哌拉西林他唑巴坦联合依替米星控制感染, 继予依替米星抗感染, 必要时停用哌拉西林他唑巴坦。3 月 3 日, 经积极中西医结合治疗后患者诉一般活动后稍感胸闷、气促, 喘息较前明显减轻, 活动耐力较前明显增加, 仍时有咳嗽、咳少量白色粘痰, 较前易咳出, 性质同前, 复查血常规示: 白细胞 9.58x10⁹/L, 中性粒细胞百分比 66.6%, 感染指标较前明显下降, 标实症状较前显著下降, 目前以本虚为主, 中药内服以“补益肺肾, 纳气平喘”为法, 予“养肺保元汤”加减, 拟方如下: 太子参 20g, 生地黄 15g, 熟地黄 15g, 芦根 10g, 桑白皮 12g, 浙贝母 12g, 桔梗 10g, 茯苓 12g, 甘草

3g, 酸枣仁 10g, 合欢皮 10g, 补骨脂 15g, 瓜蒌皮 10g, 炒白术 12g, 墨旱莲 15g, 五味子 10g, 方中太子参益气养阴, 生地黄、熟地黄、墨旱莲补肾滋阴, 桑白皮清肺热、化痰平喘, 浙贝母化痰散结, 桔梗宣肺利咽止咳, 茯苓、炒白术健脾燥湿化痰, 酸枣仁养血安神, 合欢皮解郁安神, 瓜蒌皮理气宽中, 五味子益气生津, 芦根清热生津, 补骨脂纳气平喘, 瓜蒌皮清热化痰, 甘草调和诸药。经治疗后患者上呼吸道症状较前改善, 肺部啰音较前减少, 病情较入院明显好转, 准予患者出院, 出院后长期口服上方巩固治疗。

总结: 抗生素的中药化, 不仅有利于更好地将抗生素纳入中医体系, 而且有利于缓解抗生素目前普遍存在的耐药问题。基于中医理论, 应用抗生素时结合患者的具体情况、兼顾节气的客观因素和抗生素本身特性, 选择相应的中药进行配伍使用, 这将为抗生素的临床应用增效减毒更进一步发展。特别是在没有药敏结果时, 经验性的抗感染治疗所面临的抗生素选择问题, 相信将抗生素中药化将会为此提供更多的诊疗思路。

参考文献

- [1] 白伟, 朱冬梅. 以青霉素为例浅谈西药的中药化思维[J]. 中医导报, 2016, 22(13):8-10.
- [2] 王思文, 刘建利. 用细胞学方法评价 10 种抗生素的寒热药性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(03):408-413.
- [3] 李务贞, 张玲楚. 中医辨证使用抗生素的疗效分析[J]. 广东医学, 1996(12):835-836.
- [4] 郑宝凤, 邱春柳. 抗生素对不同证型咳嗽的疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2005(01):20-21.
- [5] 袁玲. 抗生素相关性腹泻中医证候分布研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(19):154-155.
- [6] 朱立, 贾海忠, 黄金昶, 等. 西药应用会影响中医证候, 应用西药需要注意中医辨证[J]. 环球中医药, 2016, 9(06):687-691.
- [7] 张致平. 抗耐药菌药物研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2003(01):50-56.
- [8] 曹珍, 薛璇玑, 张新新, 等. 临床常见耐药细菌及其天然抗生素增效剂的研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(22):5868-5876.
- [9] 黄梅, 谭余庆, 罗俊, 等. 植物类中药抗细菌耐药性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23):218-224.
- [10] 逯海朋. 桑枝中氧化白藜芦醇的抗菌活性及其机制[D]. 西南大学, 2018.
- [11] Chan Ben C L, Han X Q, Lui Sau Lai, et al. Combating against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - two fatty acids from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) exhibit synergistic effects with erythromycin.[J]. The Journal of pharmacy and pharmacology, 2015, 67(1): 16-107.
- [12] Periasamy H, Iswarya S, Pavithra N, et al. In vitro antibacterial activity of plumbagin isolated from *Plumbago zeylanica* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Letters in Applied Microbiology, 2019, 69(1): 41-49.
- [13] 陈会. 中草药提取物与抗生素联用抑制副溶血弧菌机制研究[D]. 江苏大学, 2018.
- [14] 张佳, 李其忠. 中医体质理论研究进展[J]. 中医文献杂志, 2012, 30(01):52-55.
- [15] 张树生. 对中医体质本源的认知与探索[J]. 中医杂志, 2019, 60(10):815-818.