

肾淀粉样变中西医结合治疗1例

毛 女¹, 黄廷荣^{2*}

¹湖北中医药大学中医学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属黄石市中医医院肾病科, 湖北 黄石

收稿日期: 2023年9月10日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月23日

摘 要

肾淀粉样变性发病罕见, 反复发作的水肿及难以控制的蛋白尿严重影响了患者的生活质量, 带来极大的经济及心理负担。报告中西医结合治疗肾淀粉样变1例, 采用硼替佐米 + 环磷酰胺治疗方案的同时, 治以宣肺利水, 益肾健脾为法, 治疗过程中审证调方, 2月余后水肿基本未再复发, 蛋白尿持续降低, 疗效甚佳。

关键词

肾淀粉样变, 中西医结合, 益肾健脾, 病例报道

A Case of Renal Amyloidosis Treated with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Nv Mao¹, Tingrong Huang^{2*}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Nephropathy Department, Huangshi Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Huangshi Hubei

Received: Sep. 10th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 23rd, 2023

Abstract

Renal amyloidosis is a rare occurrence, and recurrent edema and uncontrollable proteinuria seriously affect the quality of life of patients, bringing great economic and psychological burden. A

*通讯作者。

文章引用: 毛女, 黄廷荣. 肾淀粉样变中西医结合治疗 1 例[J]. 中医学, 2023, 12(10): 3060-3065.

DOI: 10.12677/tcm.2023.1210460

case of renal amyloidosis was treated with a combination of traditional Chinese and Western medicine. The treatment regimen of bortezomib and cyclophosphamide was used, while promoting lung and water circulation, benefiting the kidneys and spleen. During the treatment process, the evidence was reviewed and the formula was adjusted. After more than 2 months, the edema basically did not recur, and proteinuria continued to decrease. The therapeutic effect was excellent.

Keywords

Renal Amyloidosis, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Benefiting the Kidney and Strengthening the Spleen, Case Report

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

淀粉样变是一类蛋白质构象疾病, 是由错误折叠的淀粉样蛋白形成富含 β -折叠结构的大聚合物, 沉积在靶器官中, 造成组织损伤及器官功能损害的疾病[1]。淀粉样变可累及多个器官, 包括肝脏、肾脏、心脏、神经系统、肠道、骨髓或皮肤等[2], 可导致多脏器受损, 出现严重并发症, 极大威胁患者生命健康, 因此需谨慎治疗。本病临床上较为少见, 现将 1 例肾淀粉样变患者中西医结合治疗经验报道如下。

2. 病例资料

患者, 男, 60 岁, 因“阵发性畏寒发热伴胸闷喘促 1 天”于 2023 年 5 月 09 日入院。详问病史发现患者 2021 年曾因肢体浮肿于外院就诊, 遵外院医生建议行肾穿刺活检示: 见图 1, 冰冻切片见 8 个肾小球, 荧光染色 IgM++、C3+, 节段分布, 团块样沉积于系膜区, IgA、IgM、C3、C1q、C4 均阴性。入球小动脉见 C3 沉积。其余未见免疫复合物及补体沉积; 见图 2, 光镜下可见小球系膜基质节段轻度增生, 脏层上皮细胞肿胀, 祥开放佳。囊壁节段增厚。PASM-Masson 染色: 阴性。肾小管间质慢性病变轻微, 小灶性小管萎缩、基底膜增厚, 部分小管上皮细胞颗粒变性。间质小灶性纤维化, 散在浸润细胞。间质血管未见明确病变; 见图 3, 电镜下可见毛细血管基底膜部分节段无明显改变, 部分节段均质性增厚(厚度 500~650 nm), 少数节段上皮细胞下可见“睫毛”状突起, 高倍镜下为淀粉样纤维沉积。部分系膜区无细胞性增宽, 可见较多淀粉样纤维沉积。肾间质灶性炎症细胞浸润, 束状胶原纤维沉积。由此确诊为肾淀粉样变。

后予以硼替佐米 + 环磷酰胺(剂量具体不详)治疗后水肿消退。此后肢体水肿、乏力、腰酸等症时有复发, 需多次住院缓解症状, 此次入院是因受凉后出现畏寒发热, 咳嗽咳痰, 胸闷心慌, 喘促不适等症, 为求中西医结合治疗来我院就诊。现症见: 患者阵发性畏寒发热, 咳嗽咳痰, 胸闷心慌, 伴有喘促不适, 双下肢凹陷性水肿, 时有腰酸乏力, 无头晕头痛, 无胸痛、腹胀痛, 食可, 夜寐欠佳, 小便量少, 尿中泡沫多, 大便干结, 中医四诊察患者精神差, 面容苍白, 舌淡暗, 苔白厚腻浮黄, 脉沉细。既往无基础病史。查体: T 36.4℃; P 88 bpm; R 20 bpm; BP: 87/69 mmHg, 神清, 精神疲惫, 慢性病容; 双下肺呼吸音低, 未闻及干湿啰音; 心界正常, 心率 88 次/分, 律齐, 各瓣膜区未闻及杂音及心包摩擦音。腹软, 无压痛及反跳痛, 移动性浊音(+), 肝脾肋下未触及, 双肾区叩击痛(+), 双下肢重度凹陷性水肿。

辅助检查: 2023-05-09 肝、肾功能 + 电解质 + 血糖: 直接胆红素 1.4 (umol/L), 总蛋白 43.8 (g/L), 白蛋白 11.9 (g/L), 白球比(0.37), 钠 136.2 (mmol/L), 钙 1.84 (mmol/L), 尿素 12.9 (mmol/L), 肌酐 242.84 (umol/L), 胱抑素 C 2.98 (mg/L), eGFR (CKD-EPI Cr + CysC) 20.13; 血常规检查: 白细胞计数 11.24 (9/L), 中性粒细胞百分数 85.8(%), 淋巴细胞百分数 11.6 (%), 中性粒细胞计数 9.65 (9/L), 红细胞计数 3.50 (12/L), 血红蛋白浓度 101 (g/L), 超敏 C-反应蛋白 245.54 (mg/L), 降钙素原 17.73 (ng/mL); 呼吸道病原体六项皆为阴性; B 型钠尿肽 136.4 (pg/mL); 尿蛋白电泳: 尿蛋白 8089.47 (mg/L); 全腹 CT 提示: 1) 双侧胸腔大量积液; 2) 腹腔、盆腔皮下脂肪水肿; 3) 腹膜炎。经 B 超下定位后行胸腔闭式引流术, 将引流出来的胸腹水送检, 胸水常规示: 总蛋白 1.8 (g/L), 腺苷脱氢酶 2.06 (U/L), 葡萄糖 7.05 (mmol/L), 乳酸脱氢酶 72 (U/L), 李凡他试验阴性, 有核细胞计数 190 (*10⁶), 中性粒细胞 40 (%), 间皮细胞 5.0(%), 淋巴细胞 55.0 (%)。凝血六项: 凝血酶原时间国际标准化比值 1.17, 纤维蛋白原 5.71 (g/L)。

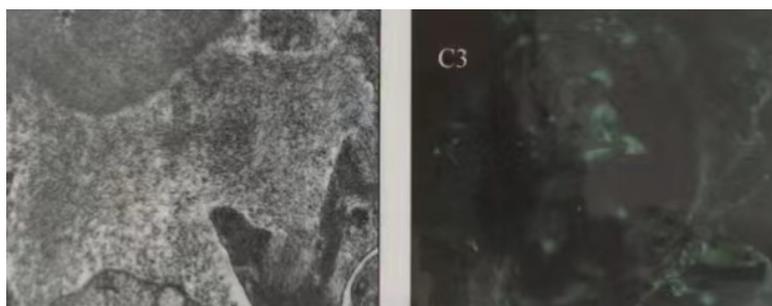


Figure 1. Immunofluorescencen
图 1. 免疫荧光



Figure 2. Light microscope
图 2. 光镜

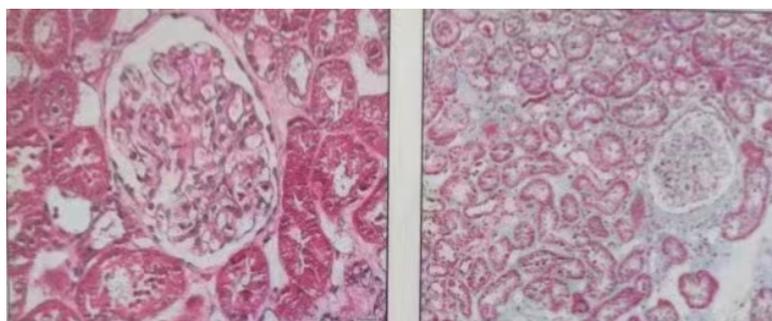


Figure 3. Electron microscope
图 3. 电镜

3. 中西医结合诊疗

该患者肾淀粉样变诊断已明确, 具体分型因经济条件未能进一步送检, 但根据其住院期间送往广州金域医学检验中心的血清轻链相关结果: 血清 κ 轻链 1.12 (g/L) ↓, 血清 λ 轻链 3.26 (g/L) ↑, 血清 κ : λ = 0.3436 ↓, 可以考虑主要诊断为 AL- λ 型肾淀粉样变, 此结果仅作为参考, 分型诊断的金标准还是组织活检, 这有赖于免疫手段及质谱技术。根据患者整体病史及相关检查检验结果, 患者大量蛋白尿、严重低蛋白血症、严重水肿, 符合肾病综合征诊断, 西医在其原来环磷酰胺 + 硼替佐米治疗方案基础上, 针对此次发病原因, 常规予以抗感染、化痰止咳、利尿消肿、补充蛋白、抗凝、降尿酸、护肾等对症支持治疗。

中医根据该患者相关病史及症状, 四诊合参, 将本病归属于“水肿”范畴, 证属“风水相搏兼脾肾亏虚”证。患者受凉后感受风寒, 出现畏寒发热、咳嗽咳痰; 久病伤及脾肾, 脾水液布散失职, 停聚心肺胸闷喘促, 肾蒸腾气化之能受损, 泛滥肌肤则发为四肢水肿, 下行至腹腔, 则见腹胀膨隆; 肾藏精, 肾气亏虚则收藏失司, 精微从小便而走则见尿有泡沫、腰酸乏力; 肾与膀胱相表里, 里虚及表, 膀胱开阖无权, 则见小便不利, 量少; 水液停聚日久, 易化热化燥, 则见大便干结。

根据患者舌淡暗, 苔白厚腻浮黄, 脉沉细舌脉提示本例病情复杂, 虚实互见, 治疗须标本兼治, 治宜宣肺利水, 益肾健脾。予自拟方防己 15 g、黄芪 15 g、白术 10 g、当归 10 g、苍术 10 g、山药 15 g、猪苓 10 g、茯苓 10 g、僵蚕 10 g、白花蛇舌草 15 g、薏苡仁 20 g、党参片 15 g、丹参 10 g、地龙 15 g。上 14 味 × 7 剂, 水煎服, 日 1 剂, 早晚温服。此方以防己黄芪汤为底, 在宣利肺气, 健脾利水基础上加用相关药物, 方中白术、苍术相须为用, 补气健脾, 脾运则水去; 猪苓、茯苓、薏苡仁淡渗利水; 舌苔浮黄, 日久化热, 予白花蛇舌草清热以利湿, 邪去则正安, 患者湿热不显, 故仅加一味清热药; 党参增强健运中气之力, 且无刚燥之弊; 当归、丹参养血益气、活血化瘀, 补中有通, 通补结合; 僵蚕、地龙二味虫药, 善走窜, 可祛风通络、利尿平喘; 久病伤络, 肾络受损, 血尿及精微物质漏出, 故加山药补肾涩精、健脾养胃、润肺止咳。全方以益肾健脾为主, 辅以祛风、化湿、清热、淡渗、祛瘀等法清除致病实邪, 驱邪固本, 表里兼治。

一周后患者诉畏寒发热、咳痰症状消失, 仅留晨起咳嗽, 自诉小便量较前增多, 水肿症状减轻, 双下肢水肿从重度转为中度。表邪大去, 续服 7 剂, 用法同前。

再 7 剂后患者外感症状已除, 水肿明显减轻, 尿蛋白较前减少, 故守前方再服 7 剂。患者出院后于 2023 年 5 月 29 日来门诊复查, 双下肢水肿基本全消, 尿蛋白降至 4539.39 (mg/L), 疗效显著, 故守前方再服 14 剂。

半月后患者诉服药五剂后腹泻不止, 饮食难入, 食入即吐, 夜寐欠安, 恐前方寒凉伤胃, 故去薏苡仁, 白花蛇舌草减至 9 g, 加酸枣仁 15 g、石菖蒲 12 g、远志 15 g, 再服 7 剂。

再 7 剂后患者诉周身有力, 神清气爽, 饮食睡眠皆可, 故将上方制成丸药续服 3 月巩固疗效。后电话随访, 患者坚持服用丸药, 水肿再未复发。

4. 讨论

淀粉样变性病是一类罕见疾病, 发病率为每百万中 5 到 9 例, 该病病因可能与遗传、基因突变、蛋白水解等因素相关[3]。其以淀粉样沉积物中前体蛋白的种类来命名, 现被发现可转向淀粉样变的前体蛋白有 42 种[4]。该病的预后与早期精准诊断呈正相关[5]。现今随着国内外诊断技术的不断进步及新型药物迭代研发, 其中位生存期已经显著提高, 在合并心力衰竭的淀粉样变性病患者中, 即使进行化疗之后, 中位生存率也不超过 6 个月, 现如今中位生存率可提高至 5 年以上[6]。本病的治疗首选自体干细胞移植,

当无法满足移植条件时, 需进行抗浆细胞治疗, 现普遍认可的首选方案为硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松(CyBorD)。达雷妥尤单抗(Dara)因其显著疗效, 2021年1月美国食品和药物管理局(FDA)首次将Dara-CyBorD (Daratumumab + CyBorD)作为AL的唯一治疗方法[7], 2021年我国发布的《系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南》也对此方案给予了高度肯定, 并将其作为AL淀粉样变性的一线治疗方案[8]。本例患者因自身经济条件原因并未采用上述方案, 通过硼替佐米+环磷酰胺联合用药大致控制病情, 延缓肾功能进展后, 希望采用中医疗法改善症状, 提高生活质量。

中医并无肾淀粉样变的对应病名, 患者常因“水肿、尿中泡沫难以消散、疲劳乏力”等症状前来就诊, 根据这些症状可以将其归属为“水肿、尿浊、虚劳”等中医范畴。本病的发生与肺脾肾三脏密切相关。正常情况下, 脾气散精, 上输于肺, 经肺的宣发肃降, 将津液向上输布上焦及体表, 向下输至肾脏及膀胱, 通过肾的蒸腾气化作用化为尿液排出体外。若因年老体弱、外邪侵袭、情志不遂等因素导致此三脏功能受损, 出现脾虚无力运化水液、肺气虚津液输布障碍、肾阳虚水液排泄障碍, 皆可发为水肿; 且脾肾气虚, 失于固摄, 致精微物质从尿而走。水液停聚, 阻滞气机升降, 气滞血壅, 可见瘀血; 水停日久, 渐生痰浊, 此三大重要致病因素“同恶相护”, 形成恶性循环。《景岳全书·肿胀》中有言: “盖水为至阴, 故其本在肾……其制在脾。”由此, 可见本病的中医治疗应从调节肺、脾、肾的脏腑功能入手, 以补益脾肾为本, 清除水湿、痰浊、瘀血等致病因素为标, 标本兼治, 虚实兼顾。

现代各家关于肾淀粉样变的病因病机认识各有不同。如刘玉宁教授[9]认为肾淀粉样变是因本身先天不足, 加之中老年之后体质渐衰而发病, 她认为本病病位以脾肾为主, 广设他脏, “水、痰、瘀、虚”为其病机关键, 强调治疗应中西医紧密结合, 中医辨证论治贯穿西医激素及手术治疗全程; 范桢亮[10]认为五脏虚衰, 瘀血、痰浊阻滞脏腑经络, 日久发为此病; 甘海芳[11]认为本病是由肺脾肾三脏功能失调所致。古人认为肾病多虚, 强调虚为根本, 认为肾病起病隐匿, 待出现相关症状时, 肾脏业已严重损害。本病由淀粉样蛋白沉积肾脏引发, 与中医的痰浊阻滞类似, 本病发病罕见, 《汤头歌诀》有言: “百病多因痰作祟, 顽痰怪证力能匡”。由此可以总结得出, 本病肾虚为本, 后天脾胃失养致运化失调, 痰浊、瘀血、水饮阻于肾脏为标, 本虚标实, 虚实夹杂。杨洪涛教授[12]对于该病的中医治疗见解独到, 认为该病由风邪、水湿、瘀血等阻于肾络日久成积, 以祛风通络为关键治则之一, 运用相关祛湿通络之草药、虫药, 常获良效。

上述病例中所拟方剂是以防己黄芪汤为底, 加入益肾固精、祛风通络、和血化瘀药物而成。从现代药理学研究来看, 本方的疗效卓著可能是由于: 防己具有利尿、抗炎等药理作用; 黄芪可提高患者保护肾脏血管、利尿消肿[13][14][15]; 苍术与白术可提高免疫、改善胃肠功能[16]; 茯苓、猪苓能够促进水液代谢, 还具有修复胃黏膜、保护受损肾组织等作用[17][18]。研究表明[19], 防己黄芪汤可以充分改善肾病综合征患者的肾功能, 抑制炎症反应, 改善凝血功能。黄芪-当归连用, 能够有效降低尿微量蛋白水平、抗脏器纤维化, 延缓肾功能进展[20]; 山药、薏苡仁、党参三味药食同源药材都具有改善消化功能、促进免疫调节等重要作用[21][22][23], 可有效改善患者贫血状况。僵蚕[24]、地龙[25]等虫类药物, 具有抗凝、抗血栓、抗癌等作用, 能够改善患者血液高凝状态, 预防血栓形成; 白花蛇舌草[26]属清热解毒类中药, 可增强机体白细胞吞噬能力, 达到抗菌、抗炎作用; 丹参[27]其活性成分多具有改善肾脏血流、抑制炎症反应以及抑制斑块形成等作用。上述药物合用, 可改善患者水肿、提高患者免疫功能、抗血液凝集、降低患者血栓形成风险、抑制炎症反应等, 由此改善患者肾功能, 提高生存质量。

本例患者经过近2月半时间治疗, 立足于目前的诊疗实际, 结合祖国传统医学的治疗手段, 采用抗克隆性浆细胞联合中药治疗方法, 取得确切疗效, 本例效案的详细诊疗过程可为读者提供一种中西医结合治疗思路。

参考文献

- [1] Reena, G. and Li, T.T. (2022) Renal Amyloidosis: Presentation, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*, **135**, S38-S43. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.003>
- [2] Picken, M.M. (2020) The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematologica*, **143**, 322-334. <https://doi.org/10.1159/000506696>
- [3] Acquasaliente, L. and De Filippis, V. (2022) The Role of Proteolysis in Amyloidosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 699. <https://doi.org/10.3390/ijms24010699>
- [4] Buxbaum, J.N., Dispenzieri, A., Eisenberg, D.S., et al. (2022) Amyloid Nomenclature 2022: Update, Novel Proteins, and Recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*, **29**, 213-219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636>
- [5] 黄湘华. 系统性轻链型肾淀粉样变性的诊治体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(6): 551-552.
- [6] 谢安丽, 冷晴, 田璐, 等. 心内膜心肌活检术诊断心肌淀粉样变性 1 例[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(4): 67-69.
- [7] Ikura, H., Endo, J., Kitakata, H., et al. (2022) Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6336. <https://doi.org/10.3390/ijms23116336>
- [8] 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 国家血液系统疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021 年修订) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(22): 1646-1656.
- [9] 戴润, 王旭, 黄一珊, 张帅星, 刘玉宁. 刘玉宁教授治疗肾淀粉样变的临床经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(12): 1035-1037.
- [10] 范桢亮, 于珊珊, 尹日平, 杨乔瑞, 申意伟, 负捷. AL 型肾淀粉样变性病的中西医诊疗进展[J]. 西部中医药, 2020, 33(11): 141-145.
- [11] 甘海芳. 中医治疗原发性皮肤淀粉样变病的体会[J]. 四川中医, 2016, 34(4): 30-32.
- [12] 杨波, 乔延恒, 李洁, 等. 杨洪涛教授运用祛风通络法治疗慢性肾脏病经验举隅[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(10): 850-852.
- [13] 张施偃, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [14] 陈娟红, 念君玉, 肖建平. 中药黄芪的药理作用及临床应用价值[J]. 临床合理用药, 2023, 16(12): 121-124.
- [15] 叶懿祥, 陈冬梅, 贾立群, 等. 黄芪抗肿瘤药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1615-1620.
- [16] 刘思佳, 姚杰, 宋雪, 等. 苍术属药用植物的化学成分、药理作用、临床应用概况[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 151-154.
- [17] 左军, 祁天立, 胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(1): 110-114.
- [18] 王天媛, 张飞飞, 任跃英, 等. 猪苓化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(4): 109-112.
- [19] 杨向利, 梁亚妮. 肾病综合征中防己黄芪汤的应用与药理分析[J]. 北方药学, 2021, 18(5): 15-16.
- [20] 黄慧贤, 朱桂芬, 张韵. 黄芪-当归药理毒理作用研究及应用概况[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(11): 143-145.
- [21] 杨雁, 孙羽灵, 孙建梅. 山药活性成分药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(12): 55-60.
- [22] 蒋星月, 张喻惠, 高嵩, 等. 薏苡仁多糖的药理作用及应用研究进展[J]. 中药与临床, 2022, 13(5): 135-138.
- [23] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112-115.
- [24] 姜秋, 王玲娜, 刘燕, 等. 僵蚕的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3269-3280.
- [25] 商焯, 齐丽娜, 金华, 等. 地龙化学成分及药理活性研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 989-996.
- [26] 李曼, 张露蓉. 中药白花蛇舌草抗炎作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10): 164-167.
- [27] 胡蕊蕊, 付慧, 韩晓燕, 等. 丹参“药对”及制剂对心血管保护的药理作用与临床研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 106-110.