

● 病例报告 ●

引用:杨柳,陈继红,盛梅笑. 柴胡类方加减治疗 ANCA 相关性血管炎伴肾损伤 1 例报告[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(6): 99-101, 189.

柴胡类方加减治疗 ANCA 相关性血管炎伴肾损伤 1 例报告

杨 柳, 陈继红, 盛梅笑

(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京, 210029)

[关键词] ANCA 相关性血管炎; 间质性肾炎; 急性肾损伤; 小柴胡汤; 病例报告

[中图分类号] R256.5 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.06.025

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis, AAV) 是一组与 ANCA 密切相关, 以小血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征, 累及全身多系统的自身免疫性疾病。其中超过 75% 的患者有肾脏损害, 50% 表现为急进性肾炎, 若缺乏有效、及时的治疗, 可快速进展至终末期肾病。目前, 激素联合环磷酰胺 (CTX) 是 AAV 伴肾损害的首选治疗方案^[1]。笔者 (除通信作者) 在临床跟诊过程中发现在西医治疗基础上加用中医药治疗有助于提高患者机体免疫功能, 减少复发, 防治感染及相关并发症, 减少不良反应。由于 AAV 常因感染而诱发, 可表现为反复发热、恶心呕吐、心烦等, 与外邪趁虚而入, 邪正相搏, 结于少阳, 上焦不行, 下脘不通有共同之处, 故在西医治疗上采用柴胡类方加减治疗本病, 可取得较好的疗效, 现将典型病案 1 例报告如下。

1 病案资料

患者, 女, 63 岁, 因“反复发热 3 个月, 血肌酐升高 1 个月”于 2021 年 11 月 18 日入院。患者 8 月 12 日因发热、咳嗽就诊于外院, 诊断为“肺部感染”, 经抗感染治疗后症状好转, 查尿常规: 尿蛋白 (+); 尿素氮 (BUN) 3.6 mmol/L, 血肌酐 (Scr) 30 μmol/L。10 月 27 日再次因发热、咳嗽就诊于外

院, 查血常规: 白细胞计数 (WBC) $12.44 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率 (N) 88.7%, 红细胞计数 (RBC) $3.01 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 (Hb) 84 g/L, 血小板 (PLT) $526 \times 10^9/L$; 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 115.71 mg/L; 尿常规: 尿蛋白 (+), 潜血 (-); BUN 16.91 mmol/L, Scr 222.8 μmol/L, 白蛋白 (ALB) 23.6 g/L。予抗感染、护肾等对症治疗后, 虽发热已退, 但出现呕吐、食欲不振的症状, 遂于 11 月 18 日收治于我院消化科。查血常规: WBC $12.26 \times 10^9/L$, N 83.4%, RBC $2.93 \times 10^{12}/L$, Hb 81 g/L, PLT $304 \times 10^9/L$; hs-CRP 115.7 mg/L; 尿常规: 尿蛋白 (+), 隐血 (+), RBC 8/UF, WBC 37/UF, 尿比重 1.014; BUN 21.63 mmol/L, Scr 358.7 μmol/L, ALB 31.3 g/L; 肾脏彩超: 左侧肾脏 (LK) 10.9 cm × 5.2 cm, 右侧肾脏 (RK) 10.2 cm × 5.1 cm, 双肾肾脏皮质回声稍增强; 胸部 CT: 两肺间质性肺炎, 两肺多发小结节, 部分炎性结节可能, 心包少量积液, 双侧胸膜增厚。西医诊断: 1) 急性胃炎; 2) 肾功能不全; 3) 间质性肺炎。予抗感染、营养支持及护肾等治疗。11 月 22 日复查血常规: WBC $13.65 \times 10^9/L$, N 83.3%, RBC $3.14 \times 10^{12}/L$, Hb 87 g/L, PLT $263 \times 10^9/L$; hs-CRP 129.68 mg/L; BUN 19.49 mmol/L, Scr 419.7 μmol/L, ALB 24.1 g/L。遂于 11 月 23 日转入肾科。转入时, 患者神志清, 倦怠乏力, 头晕, 恶心欲吐, 咳嗽, 咳痰色白, 无咯血、

基金项目: 江苏省中医院高峰学术人才项目 (Y2021rc10)

第一作者: 杨柳, 女, 2020 级硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗慢性肾脏病

通信作者: 盛梅笑, 女, 医学博士, 主任中医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药治疗慢性肾脏病, E-mail: yfy0075@

发热恶寒、脘腹胀痛、心慌胸闷,尿量 480 ml/24 h,大便溏薄,1~2 次/d,夜寐尚安。舌质淡红、苔薄腻,脉细弦。病程中无皮疹、脱发及口腔溃疡,无黑便、肉眼血尿、体质量下降。既往有双手雷诺现象,未进行系统诊疗。查体:体温 36.6℃,血压 146/78 mmHg(1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa)。神志清,贫血面容;两肺底闻及细湿性啰音;心率 72 次/min,律齐;腹软,全腹无压痛,肝脾肋下未触及;双下肢轻度凹陷性水肿。11 月 24 日血常规:WBC $11.01\times 10^9/L$,N 73.4%,RBC $2.93\times 10^{12}/L$,Hb 81 g/L,PLT $259\times 10^9/L$;hs-CRP 127.44 mg/L;血沉(ESR) 86 mm/h;BUN 21.08 mmol/L,Scr 525.3 $\mu\text{mol/L}$,ALB 24.1 g/L;尿常规:尿蛋白(+),隐血($\pm$),RBC 4/UI,尿比重 1.008;尿蛋白定量 0.416 g/24h;尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白:4173 ng/ml;凝血功能:凝血酶原时间(PT) 38s,活化部分凝血活酶时间(APTT) 61.2s,D-二聚体 0.92 mg/L;抗中性粒细胞抗体 pANCA 阳性,抗髓过氧化物酶抗体(MPO)阳性,MPO-ANCA 186.5R U/ml;抗核抗体定量(总 ANA)弱阳性(1:100);抗核抗体谱:抗硬皮病-70 抗体(抗 Scl-70)弱阳性;抗肾小球基膜抗体(抗 GBM 抗体)、抗磷脂酶 A2 受体抗体、免疫固定电泳、痰培养未见异常。11 月 25 日于 B 超引导下肾活检,病理报告:光镜下 12 个肾小球,3 个球性硬化,2 个细胞性新月体形成,肾小管重度急性病变,小血管壁可见大量急慢性炎细胞浸润及灶性坏死,间质肉芽肿形成,间质毛细血管基底膜分层、断裂,灶性血管内膜区增厚;免疫荧光:C₃($\pm$),呈颗粒状沉积于系膜区,IgG、IgA、IgM、C4、C1q、 κ 轻链和 λ 轻链均阴性。根据病史及临床表现,西医诊断:1)急性肾衰竭-ANCA 相关性肾炎;2)显微镜下多血管炎;3)间质性肺炎。中医诊断:水肿,肾虚湿浊证。治疗予甲泼尼龙 500 mg 静脉滴注,1 次/d,连续 3 d;续予醋酸泼尼松片 30 mg 口服,1 次/d;并予 CTX 0.4、0.6 g 静脉滴注 2 d。中医病机属正虚邪侵,湿浊内蕴,胃失和降,肺气失宣。治以扶正祛邪、利湿泄浊、调畅气机为法,方选小柴胡汤合五苓散加减。处方:柴胡 10 g,黄芩 10 g,姜半夏 10 g,党参 10 g,猪苓 15 g,茯苓 15 g,泽泻 10 g,麸炒白术 12 g,炒薏苡仁 15 g,砂仁(后下)3 g。14 剂,水煎服,1 剂/d。治疗 2 周后,患者精神转振,下肢水肿消退,无恶心呕吐,仍有咳嗽,痰黄,口苦,胸闷,左

胁肋部引及后背疼痛,背部、腋下及左前胸部见片状红斑,散在簇状疱疹,尿量 1800 ml/24 h,舌质偏红、苔薄腻,脉弦滑。复查血常规:WBC $9.11\times 10^9/L$,N 72.3%,RBC $3.12\times 10^{12}/L$,Hb 91 g/L,PLT $219\times 10^9/L$;尿常规:尿蛋白($\pm$),隐血(-),RBC 8/UI,尿比重 1.008;BUN 18.08 mmol/L,Scr 255.5 $\mu\text{mol/L}$,ALB 40.8 g/L。诊断为“带状疱疹”,予醋酸泼尼松减量至 25mg,1 次/d,1 周后减量至 20 mg,1 次/d,并予伐昔洛韦、普瑞巴林抗病毒,解毒搽剂外用以解毒止痛等治疗。中医辨证属湿热痰凝,阻滞少阳。治以疏利肝胆、清热化痰为法,方选小柴胡汤合小陷胸汤加减。处方:柴胡 10 g,黄芩 6 g,姜半夏 10 g,黄连 3 g,全瓜蒌 15 g,茯苓 15 g,干姜 3 g。14 剂,水煎服,1 剂/d。治疗 2 周后,患者皮损处疼痛缓解,背部、腋下及左前胸部见少量疱疹,已结痂,肤色暗红,无胸闷气喘、咳嗽咳痰,纳食佳,稍感疲乏,尿量 1500 ml/24h,舌质淡红、苔薄白,脉弦滑。中医辨证属气血亏虚,正虚邪恋。治以健脾养血、透邪解郁为法,方选小柴胡汤合桃红四物汤加减,处方:柴胡 10 g,黄芩 6 g,姜半夏 10 g,党参 10 g,炙甘草 5 g,炒桃仁 10 g,红花 6 g,川芎 10 g,当归 10 g,赤芍 10 g,熟地黄 10 g,醋延胡索 10 g,牡丹皮 10 g。14 剂,水煎服,1 剂/d。治疗 2 周后,患者乏力不显,背部、腋下及左前胸部无疼痛,局部皮肤暗红,见散在痂壳,纳可寐安,尿量 1800 ml/24h,舌质淡红、苔薄白,脉弦滑。复查肾功能: BUN 15.07 mmol/L,Scr 116.4 $\mu\text{mol/L}$ 。抗中性粒细胞抗体转阴性,MPO-ANCA 29R U/ml。出院后予以中药调治,激素逐渐撤减。

2 讨 论

AAV 是一种寡免疫复合物沉积,与髓过氧化物酶或蛋白酶 3(PR3-ANCA)特异性相关的坏死性血管炎,主要病变类型包括显微镜下多血管炎(MPA)、肉芽肿性多血管炎(GPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)^[2]。AAV 发病机制复杂,目前认为遗传、环境、药物、感染等因素均可致病。在感染等因素的刺激下,中性粒细胞膜表面表达 MPO 或 PR3 抗原,ANCA 与这些抗原结合,诱导中性粒细胞活化,活化的中性粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒,导致活性氧自由基、蛋白酶的释放,损伤血管内皮细胞;同时,活化的中性粒细胞可介导中性粒细胞外捕诱网(NETs)形成,进而诱导补体活化、炎症

因子释放,激活补体旁途径和促进B细胞分化引发适应性免疫^[3]。ANCA不仅参与了AAV的发病,也是AAV重要的血清学标志性抗体,对AAV的诊断、分型、病情监测及预后判断等均有重要的临床意义^[4]。根据靶抗原不同,其可分为PR3-ANCA和MPO-ANCA,PR3-ANCA大多表现为GPA,而MPO-ANCA常与MPA相关。PR3-ANCA和MPO-ANCA阳性是首选筛查方法,敏感度和特异性高达92%和99%^[5]。AAV临床表现除反复发热、游走性关节痛、疲劳、恶心呕吐、体质量减轻等非特异性症状外,还可累及全身多系统,肺、肾为最常受累的器官。累及肾脏时,其临床常表现为血尿、蛋白尿、肾功能急剧恶化。典型肾脏病理改变为肾小球毛细血管袢纤维素样坏死和/或新月体形成,可有继发的间质改变和肉芽肿形成。目前治疗仍首选激素和CTX,对易复发或难治性的患者可考虑联用或单用生物制剂,如利妥昔单抗、补体C_{3a}受体抑制剂等。对于重症AAV患者,如表现为急进性肾炎、肺出血、合并抗GBM阳性者,可选用血浆置换。经积极治疗后,AAV的5年生存率可接近80%,但复发率很高,其中部分患者因肾功能衰竭开始进行肾脏替代治疗,部分患者因继发性感染而死亡。近年来,生物制剂的应用使疾病复发率和病死率显著降低,并能减少激素用量,提高患者生存质量。

本例患者表现为乏力、恶心呕吐、咳嗽咳痰、肾功能急性进展、贫血、少量蛋白尿,血清p-ANCA及MPO阳性,胸部CT示两肺间质性肺炎,肾脏病理示细胞性新月体形成、间质肉芽肿形成、间质血管病变,ANCA相关性血管炎肾损伤诊断明确。该患者仅见少量镜下血尿,肾脏病理主要表现为肾间质性病变,病程中有抗生素使用史,需与药物所致急性间质性肾炎相鉴别。但患者无皮疹,血嗜酸性粒细胞正常,肾脏病理无肾间质内弥漫性或多灶状嗜酸性粒细胞浸润,而伴有肾小球及肾血管病变,因此考虑ANCA相关性间质性肾炎。据文献报道,与ANCA相关性肾小球肾炎相比,ANCA相关性间质性肾炎尿红细胞显著减少,肾脏病理常表现为肾间质炎症,炎症细胞弥漫性浸润肾间质、间质纤维化、间质水肿、间质小管炎,轻度或无肾小球病变^[6],可伴有肾小球毛细血管炎、肾小管周围毛细血管炎、间质肉芽肿的形成^[7],治疗仍以糖皮质激素联合免疫抑制为主^[8]。

本例患者初诊症见乏力、咳嗽、恶心呕吐、尿量减少、双下肢水肿、肾功能急性进展,属中医学“水肿”范畴。《灵枢·五癃津液别》云:“阴阳气道不通,四海闭塞,三焦不泻,津液不化,水谷并行肠胃之中,别于回肠,留于下焦,不得渗膀胱,则下焦胀,水溢则为水胀。”患者年逾六旬,脾肾亏虚,气血不足,复因起居不慎,外邪乘袭,正虚邪恋,居于表里,致脏腑气机升降失调,水液代谢障碍,湿聚生浊。病位在肺、脾、肾三脏,邪气壅肺,肺失宣降,则咳嗽、咳痰色白;脾失运化,不能升清,则乏力、头晕;肾失开阖,不能泌浊,则尿量减少;三焦气化失司,水液代谢失常,水泛肌肤,则见水肿;湿浊困阻中焦,胃气上逆,则恶心、呕吐;舌质淡红、苔薄腻、脉细弦,为肾虚湿浊之苔脉。治当扶正驱邪、利湿泄浊、调畅气机,方选小柴胡汤合五苓散加减。小柴胡汤主治正虚邪侵,少阳枢机不利,三焦气化失常,脏腑功能失调所致口苦、咽干、目眩、默默不欲饮食、心烦喜呕、小便不利、胁下硬满诸症,能扶正祛邪,调畅气机,通利三焦。现代药理研究表明小柴胡汤能调节免疫,还能通过抑制白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子发挥抗炎作用^[9]。五苓散主治邪郁表里,脾失转输,膀胱气化不利,水湿内停所致烦渴欲饮、小便不利、头目眩晕、短气而咳诸症,功能外达皮腠,内通三焦,通阳化气,行水散湿。两方合用,柴胡宣畅气机,透邪达表,黄芩苦寒降气,清泻郁热,柴胡、黄芩合用一升一降,使气郁能达,邪郁能发,枢机得利;姜半夏燥湿散结,降逆止呕;党参益气健脾,扶正驱邪;茯苓、麸炒白术健脾助运;泽泻、猪苓、薏苡仁利湿泄浊;砂仁醒脾化湿。二诊患者乏力、水肿、恶心呕吐症减,但正虚邪恋,再受邪毒,直中少阳,痰、热、湿邪互结,滞于肝胆,致左侧胁肋带状疱疹,遂去五苓散,加小陷胸汤涤痰清热、行气宽胸。三诊患者疲乏,气血亏虚,故改投小柴胡汤合桃红四物汤加减,和解表里、益气养血活血。

本例为ANCA相关性间质性肾炎,表现为肾功能急性进展,激素免疫抑制剂治疗基础上合并带状疱疹。中医学具有个性化调节脏腑、扶正祛邪的特点,在免疫抑制治疗中可有助于提高机体免疫功能,防治感染。本案中医病机为正虚邪侵,三焦气化失司,少阳枢机不利,湿浊内蕴,根据辨证采用柴胡类方加减而收效。

- [5] 危北海. 胃肠复元[J]. 中国临床医生, 2008, 36(4): 66-67.
- [6] 钱金丹, 葛惠男. 中医药治疗胃溃疡的研究进展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(6): 644-646.
- [7] 夏梦幻, 刘文平, 王庆其. 脾胃病与情志的相关性初探[J]. 中医杂志, 2019, 60(16): 1351-1354.
- [8] HOSSEINADEH H, NASSIRI-ASL M. Pharmacological effects of glycyrrhiza spp. and its bioactive constituents: Update and review[J]. Phytother Res, 2016, 29(12): 1868-1886.
- [9] WANG L, ZHANG Y, WANG Z, et al. The antinociceptive properties of the corydalis yanhusuo extract[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162875.
- [10] CAO XY, NI JH, WANG X, et al. Total glucosides of paeony restores intestinal barrier function through inhibiting Lyn/Snail signaling pathway in colitis mice[J]. Phytomedicine, 2021, 87: 153590.
- [11] 刘金梅, 安兰兰, 刘刚, 等. 白及化学成分和药理作用研究进展与质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 28-37.
- [12] 王超楠, 高军, 王隶书, 等. 中药党参药效活性成分的质量控制研究进展[J]. 中国药师, 2021, 24(1): 127-132.
- [13] AKANDA MR, KIM IS, AHN D, et al. Anti-inflammatory and gastro-protective roles of rabdosia inflexa through downregulation of pro-inflammatory cytokines and MAPK/NF- κ B signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 584.
- [14] XIE W, HUANG X, CHEN R, et al. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 2969-2984.
- [15] ONES MK, SZABO IL, KAWANAKA H, et al. Von hippel lindau tumor suppressor and HIF-1 α : New targets of NSAIDs inhibition of hypoxia-induced angiogenesis[J]. FASEB J, 2002, 16(2): 264-266.
- [16] SYAM AF, SADIKIN M, WANANDI SI, et al. Molecular mechanism on healing process of peptic ulcer[J]. Acta Med Indones, 2009, 41(2): 95-98.
- [17] SHIOMI S, TORIIE A, IMAMURA S, et al. IL-17 is involved in helicobacter pylori-induced gastric inflammatory responses in a mouse model[J]. Helicobacter, 2008, 13: 518-524.
- [18] HSIEH HL, YU MC, CHENG LC, et al. Quercetin exerts anti-inflammatory effects via inhibiting tumor necrosis factor- α -induced matrix metalloproteinase-9 expression in normal human gastric epithelial cells[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(11): 1139-1158.
- [19] LI QC, HU XX, XUAN YH, et al. Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cytokines and NO[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2018, 50(3): 246-253.
- [20] TAN C, FAN H, DING JH, et al. ROS-responsive nanoparticles for oral delivery of luteolin and targeted therapy of ulcerative colitis by regulating pathological microenvironment[J]. Mater Today Bio, 2022, 14: 100246.
- [21] LI WS, LIN SC, CHU CH, et al. The gastroprotective effect of naringenin against ethanol-induced gastric ulcers in mice through inhibiting oxidative and inflammatory responses[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11985.
- [22] AL-REJAIE SS, ABUHASHISH HM, AL-ENAZI MM, et al. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(34): 5633-5644.
- [23] TOVEY FI. Role of dietary phospholipids and phytosterols in protection against peptic ulceration as shown by experiments on rats[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(5): 1377-1384.

(收稿日期: 2022-08-28)

[编辑: 徐琦]

(上接第 101 页)

参考文献

- [1] GEETHA D, JEFFERSON JA. ANCA-associated vasculitis: Core curriculum 2020[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1): 124-137.
- [2] JENNETTE J, CFALK RJ, BACON PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11.
- [3] 张文娟, 张葵, 郑朝晖, 等. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎及其发病机制的进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(7): 475-479.
- [4] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 644-650.
- [5] SAVIGE J, GILLIS D, BENSON E, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (anca)[J]. Am J Clin Pathol, 1999, 111(4): 507-513.
- [6] HE X, WEN Y, HU R, et al. Interstitial nephritis without glomerulonephritis in anca-associated vasculitis: A case series and literature review[J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(11): 3551-3563.
- [7] MORIMOTO K, KANZAKI G, NIKURA T, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody following cimetidine treatment: A case report[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 294.
- [8] 董蕾, 张恬静, 代维, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(5): 434-437.
- [9] 王丽敏, 于静, 张林, 等. 小柴胡汤对 CFA 大鼠血清细胞因子 TNF- α , IL-1 β , IL-6, M-CSF 作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 15-19.

(收稿日期: 2023-01-08)

[编辑: 韩吟]