

病例讨论

局灶节段性肾小球硬化症病案

占 永 立* 整理

主题词 肾小球硬化症, 病灶性/中医药疗法

1 病历摘要

李某某, 女, 17 岁。主因双下肢浮肿反复发作 12 年、加重 1 个月, 于 2004 年 3 月 23 日入院。1992 年初无明显诱因出现颜面及双下肢浮肿, 无肉眼血尿, 至某医院就诊, 查尿蛋白(++++), 红细胞 5~6 个/高倍视野, 白细胞 0~2 个/高倍视野, 24 小时尿蛋白定量 8.52g。诊为“慢性肾小球肾炎、肾病综合征”, 予强的松 60mg, 口服, 每日 1 次, 治疗 3 个月水肿无减轻, 尿蛋白亦未减少。后转诊于另一医院, 逐渐减少强的松的用量, 并静脉点滴磷酰胺 0.2g, 每日 1 次, 总量 6g, 至治疗结束时, 水肿稍有减轻, 尿蛋白定量无明显减少。以后间断服用中药治疗, 水肿时轻时重, 24 小时尿蛋白定量波动在 6~11g。2002 年 5 月初, 因劳累后, 水肿加重, 至某医院就诊并行肾活检, 光镜仅见 5 个肾小球, 免疫荧光未见肾小球, 未行电镜检查, 肾脏病理诊断为“轻度系膜增生性肾小球肾炎, 不除外 IgA 肾病”, 主要予强的松 40mg, 口服, 每日 1 次, 12 周后逐渐减量; 酶酚酸酯 0.75g, 每日 2 次, 3 个月后改为 0.5g, 每日 2 次, 半年后改为 0.25g, 每日 2 次, 并维持治疗 6 个月, 至 2003 年 5 月复查 24 小时尿蛋白定量 7.75g, 水肿无明显缓解。以后又以中药治疗, 病情仍无缓解。1 月前因感冒后水肿加重, 当地门诊口服中药治疗, 因效果不明显至本院就诊。

入院时症见: 周身浮肿伴胸水、腹水, 腰酸, 乏力, 胸闷, 腹胀, 食欲不振, 24 小时尿量约 500ml, 大便偏稀。查体: 体温 36.6℃, 血压 140/95mmHg。眼睑浮肿, 双侧扁桃体不肿大, 心界不大, 双下肺呼吸音消失, 叩诊呈浊音, 腹水征(+), 双肾区叩击痛(±), 双下肢高度浮肿。舌质淡暗、苔黄腻, 脉细滑。辅助检查: 红细胞 $3.27 \times 10^{12}/L$, 血白细胞 6.3×10^9 , 血红蛋白 96g/L。尿蛋白(++++), 尿红细胞 4~5 个/高倍视野, 尿位相显微镜检查异形红细胞占 90%, 24 小时尿蛋白定量 8.16g。SCr 217μmol/L, CCr 61.3ml/min,

BUN 15.1mmol/L, TP 32g/L, ALB 13g/L, CHO 14.1mmol/L, TG 3.29mmol/L。血、尿蛋白固定电泳, 血清免疫球蛋白, ANA、ENA 抗体谱, 抗中性粒细胞胞浆抗体及血清补体等均正常。双肾 B 超示: 右肾 11.6cm × 3.8cm × 4.5cm, 皮质厚度 1.1cm, 左肾 11.2cm × 3.9cm × 4.3cm, 皮质厚度 1.1cm。3 月 27 日 B 超引导下再次行肾活检术, 光镜: 肾穿刺组织可见 16 个肾小球, 2 个球性硬化、4 个节段性硬化伴足细胞增生, 其余肾小球系膜细胞和基质轻度弥漫增生, 肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性, 灶状萎缩; 肾间质灶状淋巴和单核细胞浸润伴纤维化; 小动脉无管壁增厚; 免疫荧光: IgG(-)、IgA(-)、IgM(++), Alb(-)、C3(+), C1q(-)、FRA(-), 颗粒状毛细血管壁、系膜区沉积; 电镜: 肾小球系膜细胞和基质节段性增生伴结段性硬化形成, 基底膜未见病变, 上皮细胞空泡变性, 足突广泛融合。结合光镜、免疫荧光及电镜结果, 病理诊断为局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)。根据临床及病理结果, 为明确治疗方案, 于 2004 年 4 月 2 日进行病例讨论。

2 病历讨论

进修医师金朝霞: 患者以周身浮肿为主诉, 同时伴胸水、腹水, 故中医诊断为水肿。患者肾病病史明确, 其水肿可诊为肾病水肿, 肾病水肿当与肝病水肿及心病水肿相鉴别。肝病水肿多有肝病病史, 是由于肝、脾、肾功能失调, 导致气滞、血瘀, 水聚腹中, 临床表现为腹胀大如鼓, 四肢多不肿, 反见瘦削, 面色苍黄、腹壁有青筋显露, 后期或可伴有轻度肢体浮肿。心病水肿多从下肢足部开始, 进而遍及全身, 可伴有心悸、胸闷气促、面青唇紫、脉结代等。肾病水肿多从眼睑、颜面开始, 继则延及四肢、周身, 可伴有腰部酸重、面色苍白等症。本患者除水肿外, 伴腰酸乏力、口干, 舌质暗红、苔黄腻, 脉细滑。故中医辨证为肾气阴两虚, 夹湿夹瘀。治疗宜益气养阴, 活血利湿。目前处方以知柏地黄汤加味(黄芪 30g, 太子参 15g, 茯苓 12g, 泽泻 12g, 生地黄 12g, 牡丹皮 12g, 山药 12g, 山茱萸 12g, 知母 12g, 黄柏 12g, 车前草 30g, 白花蛇舌草 30g, 大腹皮 15g)。中医处方如何进一步完善, 下一步是否继续糖皮质激素与免疫抑制剂治疗, 请各位老师指导。

* 中国中医研究院广安门医院肾内科, 北京市宣武区北线阁 5 号(100053)

收稿日期: 2004-08-30

住院医师赵宇:同意金医师关于中医“水肿”的诊断。水肿在临床上除区分肝病水肿、肾病水肿及心病水肿外,还应与痰、饮、湿鉴别。四者在病机、临床表现等方面各有特点。一般来讲,痰多由热煎熬而成,分有形、无形之痰。有形者,形质厚浊,咳咯可见;无形者,无处不到。痰之为病,病证复杂。饮主要因寒积聚而成,饮质清稀,饮之为病,多停留于体内空腔或体位低下之处。湿为阴邪,其性黏滞,但无定体,可随五气从化相兼为病。水为阴邪,有阴水、阳水之分,水之为病,可泛滥体表四末。但痰、饮、水、湿同出一源,均为水液不归正化,停积而成,在一定条件下可以相互转化。水肿一证,外感内伤均可引起,但病机变化主要在肺脾肾三脏,其中以肾为本。临床辨证虽然强调以阴阳为纲,但应注意阴阳、寒热、虚实之间的错杂与转化,不能机械地区分为阴水或阳水,特别是长期水肿的患者,其病势缠绵,正虚邪恋,多属本虚标实之证,在中医辨证过程中应当特别注意正虚与邪实的关系。该患者在水肿的同时伴有腰酸乏力、口干、舌红、脉细,故其本虚属肾气阴两虚,同时其舌质暗红、苔黄腻、脉滑、小便黄,故其标实主要以湿热及瘀血为主,中医辨证为肾气阴两虚,夹湿夹瘀。治宜益气养阴,活血清热利湿。上方活血利水之药尚嫌不足,可加入泽兰、益母草以活血利水。是否继续糖皮质激素与免疫抑制剂治疗,本人临床经验有限,请上级医师指导。

主治医师王丽:该患者临床诊断为慢性肾炎、肾病综合征,通过重复肾活检病理诊断为FSGS。曾先后2次治疗用口服强的松,并曾静脉点滴环磷酰胺及口服酶酚酸酯等免疫抑制剂,但治疗反应差。目前其血肌酐高、B超肾皮质回声增强,肾活检提示部分肾小球硬化、小管灶状萎缩,说明存在慢性肾功能损害。如果延长激素与免疫抑制剂的疗程,有可能加重肾功能损害,治疗应以中药及对症为主,逐渐撤减激素与免疫抑制剂。中医治疗水肿的方法有发汗、利尿、攻逐、健脾、温肾、降浊、化瘀等。但对于阴水的治疗不能求速效而滥用攻逐之品,切忌见水治水,而过用利水诸法,特别是对夹有标实者,要标本兼顾。中医辨证及处方,基本同意以上二位医师的意见,目前患者瘀血明显,病理诊断为FSGS,有文献显示加强中医活血化瘀治疗对FSGS有较好的疗效,故建议处方中将益母草和泽兰改为桃仁、红花,以加强活血化瘀治疗。

主治医师李深:根据患者的临床症状、既往治疗反应及肾活检结果,符合FSGS。FSGS是一个病理形态学诊断名词,描述了组织学改变呈局灶、节段的病变特点,FSGS包括原发性和继发性两大类,继发性FSGS

在多种肾小球疾病中均可出现,如高血压、病理性肥胖、获得性免疫缺陷病毒感染等,是病变发展到一定阶段的共同形态学改变,而原发性FSGS则为一特定的肾小球疾病。该患者无继发性因素,故诊断为原发性FSGS。原发性FSGS对激素的敏感性为20%,有文献报道延长激素疗程病程缓解率可达40%。该患者以往曾用激素和免疫抑制剂治疗,但不太规范,虽然现在有慢性肾功能损害($\text{Cr } 217 \mu\text{mol/L}$, $\text{CCr } 63 \text{ ml/min}$),但并非使用激素的禁忌证。近期查24小时尿蛋白定量8.16g,大量蛋白尿如果得不到有效控制,将加速肾功能不全的病程进展,而延长激素及免疫抑制剂的疗程有可能延缓肾功能不全的进展。故建议在继续使用强的松与酶酚酸酯的基础上,合并中药治疗。中医辨证及治则,同意以上各位医师的意见,应当注意的是,除水肿外,患者同时有明显的镜下血尿,故方中可适当加入止血药如大蓟、小蓟、藕节炭等。

副主任医师占永立:该患者临床诊断明确,即慢性肾小球肾炎(肾病综合征型)、慢性肾功能不全、肾性高血压、肾性贫血。2002年5月肾活检病理诊断为“轻度系膜增生性肾小球肾炎,不除外IgA肾病”,因对肾上腺皮质激素及细胞毒类药物反应差,而且肾功能变化较快,我们进行了重复肾活检,并更正病理诊断为FSGS。首次肾脏病理诊断出现误诊,其原因可能与以下二方面有关:一是肾组织取材较少。肾活检只能取少数肾小球,而要以少数肾小球推断整个肾小球的病变,就必须保证肾小球达到一定的数量,一般认为应达10个以上,标本中肾小球越多,可靠性越佳,反之,则可靠性差,这在局灶性病变中尤其明显。该患者首次肾活检时光镜下仅见到5个肾小球,肾小球数目较少是造成误诊的原因之一。二是肾活检病理缺乏综合诊断。在肾活检的病理诊断中强调光镜、免疫病理和电镜的综合诊断,该患者第一次肾活检时仅做了光镜检查,免疫荧光未见肾小球,没有进行电镜下超微结构的检查,缺乏病理综合诊断是造成误诊的另一原因。该患者经重复肾活检后最终病理诊断为原发性FSGS。其下一步治疗不主张继续使用激素和免疫抑制剂。理由有三:一是原发性FSGS除“经典型”改变外,还常常出现变异型形态,如顶端病变型、塌陷型、细胞型、弥漫系膜增殖型及肾小球肥大型。一般认为“经典型”及顶端病变型对激素与免疫抑制剂疗效较好,而其他类型对激素及免疫抑制反应较差,该患者属弥漫系膜增殖型,对激素及免疫抑制的疗效较差。二是该患者曾先后2次使用足量强的松治疗12周以上,对激素抵抗,属于难治性肾病综合征的范畴,继续使用激素与免疫抑制剂治疗,

可能正效应较差而副作用明显。三是患者的肾功能已有慢性损害,虽然不是使用激素的禁忌症,但肾脏病理提示其肾小球硬化率较高(37.5%),而且激素本身能加重蛋白尿并促进肾小球硬化的发生,如果继续使用激素和免疫抑制剂治疗,有可能进一步加重肾小球硬化。综上所述,其治疗建议逐渐撤减强的松和酶酚酸酯,而以中药治疗为主,可配合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素转换酶受体拮抗剂(ARB)。从微观辨证的角度分析,原发性 FSGS 属于中医瘀血的范畴,因此,应当加重活血化瘀治疗,特别是一些具有活血利水作用的药物如穿山龙等,同时可配合活血化瘀中药静脉点滴。该患者临床有大量蛋白尿,且对激素及免疫抑制剂的治疗无反应,肾脏病理显示 30% 以上的肾小球硬化,肾小管损害明显,小动脉壁增厚,预后不佳。

主任医师李秀英:该患者通过重复肾活检明确了病理诊断,重复肾活检应严格掌握适应症,下列情况可以考虑进行重复肾活检:重症肾小球病疾病如新月体性肾炎,肾病综合征激素敏感变为不敏感,肾病综合征病理类型较轻但激素治疗无效(本例患者即属此种情况),狼疮性肾炎特别是Ⅲ型或Ⅳ型狼疮性肾炎的治疗前后等。总体治疗原则基本同意占永立医师的意见。中医治疗方面,以上各位医师主要从水肿的角度进行中医辨证论治,原发性 FSGS 临床最常见的表现是血尿、蛋白尿及水肿,该患者镜下血尿也很明显,有时甚至出现肉眼血尿,因此,在中医处方时还应加强对血尿的治疗。中医学认为,尿血的病位在肾,其主要病机是热伤脉络及脾肾不固。正如《景岳全书·血证》中所言:“血本阴精,不宜动也,而动则为病;血主营气,不宜损也,而损则为病。盖动者多由于火,火盛则逼血妄行;损者多由于气,气伤则血无以存”。在火热之中,又有实火与虚火之分。外感风热、湿热内蕴,肝郁化火,下焦湿热等皆属于实火,而阴虚火旺之火则属于虚火。气虚之中又

有脾肾气虚及气阴两虚之别。血尿的治疗应分清标本虚实,按照“急则治其标,缓则治其本”的原则进行治疗。该患者发生血尿一方面是因为阴虚火旺,热伤血络;另一方面是由于气虚,气不摄血。因此,治疗尿血不要见血止血,而应注重治其本,即通过加强益气养阴而达到止血的效果:FSGS 的预后分析要从以下几方面考虑:(1) 临床指标:蛋白尿程度:非肾病范围的蛋白尿,10 年肾存活率>80%;24 小时蛋白尿>10g 者,大部分在 3 年内进入 ESRF,但肾病综合征完全缓解者预后较好。肾功能损害情况:发病时有肾功能损害者预后差。高血压及其控制情况:发病时伴有高血压及血压难以控制者,预后差。(2) 病理类型:一般经典型 FSGS 较塌陷型 FSGS 者好。由于大部分顶端型 FSGS 对激素治疗反应好,其预后可能较经典型好。肾间质纤维化和肾小管萎缩的程度与预后明显相关,病变严重者预后差。(3) 其他:与种族有关,黑人预后差,有 FSGS 家族史、HIV 感染、滥用海洛因者预后差。该患者临床有大量蛋白尿且对激素及免疫抑制剂治疗反应差,伴有高血压、慢性肾功能损害,肾脏病理提示肾小球硬化率较高,肾小管、间质及血管慢性病变明显,因此,总体预后不良。

3 后记

经讨论后确立主要治疗方案如下:(1) 逐渐停用糖皮质激素(强的松)及免疫抑制剂(酶酚酸酯)。(2) 益气养阴、活血清热利湿中药,每日 1 剂。处方:黄芪 30g,太子参 15g,茯苓 12g,泽泻 12g,生地黄 12g,牡丹皮 12g,山药 12g,山茱萸 12g,知母 12g,黄柏 12g,车前草 30g,白花蛇舌草 30g,益母草 15g,桃仁 9g,红花 9g,大蓟、小蓟各 15g。(3) 血塞通注射液 0.4g 入 5% 葡萄糖液 250ml,静脉点滴,每日 1 次。(4) 科素亚 100mg,口服,每日 1 次。(5) 对症治疗,如间断补充白蛋白、扩容利尿等。上述治疗 1 月余,病情稍有缓解。因经济原因转回当地医院继续治疗。

(上接第 84 页)

3.5 证候的整体性层次

中医诊断中的层次是整体性层次体系,任一层次都是整体空间结构中的一个层面,或是整个过程中的一个阶段,或是一组属性中的一种或一类,或是总体范围中的一部分,或是程度范围中的某一梯度等。因此,要对层次作出判断,就必须联系整体,全面分析、相互比较,才能作出相应的结论,这就自然地确立了中医诊断的整体观和联系观。

以上是证候分层的描述,它们之间相互联系、相互

验证,在辨证过程中,只有比较清晰地认识了证候的层次,才能对证候的病机、病情与病势等认识更接近客观,对病证本质才真正做到了多途径、多方位更加彻底全面的认识,对证候的诊断才会准确无误。

参考文献

- 1 尹必武,孙益鑫.论证候层次与结构.安徽中医学院学报,1998,17(3):4~7.
- 2 郭蕾,王炎,张俊龙,等.论证候的内实外虚,中国医药学报,2004,19(11):645~647.
- 3 李梢.从维度与阶度探讨中医证候的特征及标准化方法,北京中医药大学学报,2003,5(26):1~4.