

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.09.019

病例报告

济生乌梅丸合乌梅丸加减联合西医常规疗法
治疗 Cronkhite-Canada 综合征 1 例

李玉国, 姜立娟, 张文凤✉

长春中医药大学基础医学院, 吉林省长春市博硕路 1035 号, 130117



[摘要] Cronkhite-Canada 综合征是以胃肠道弥漫性息肉、色素沉着、脱发、爪甲营养不良为主要表现的罕见疾病, 预后不良, 发病机制尚不明确, 现代医学以对症治疗为主, 无特异性治疗方法。报道中西医结合治疗 Cronkhite-Canada 综合征 1 例, 患者经激素与营养支持等治疗后, 未能控制病情, 根据其临床表现属中医学寒热错杂、痰瘀互结之证, 方用济生乌梅丸合乌梅丸加减联合西医常规疗法治疗 2 个月后病情得到控制, 治疗 6 个月后脱发、指(趾)甲坏死恢复正常, 息肉未见复发。

[关键词] Cronkhite-Canada 综合征; 胃肠道息肉; 消痰化瘀; 济生乌梅丸; 乌梅丸

Cronkhite-Canada 综合征于 1955 年由美国医生 Leonard Wolsey Cronkhite 和 Wilma Jeanne Canada 首次在《新英格兰医学杂志》报道^[1], 属于世界罕见病。全球公开报道约 500 多例, 亚洲地区高发, 日本最多^[2], 主要临床特征为胃肠道弥漫性息肉、脱发、指(趾)甲坏死、色素沉着、低蛋白血症等^[3], 常见腕腹胀痛、长期腹泻、恶心呕吐、乏力消瘦、味觉消失等症状, 病因尚不明确, 现代医学无特异性治疗方法, 预后不良, 目前临床主要以激素、营养支持、对症治疗为主。根据 Cronkhite-Canada 综合征的临床表现, 可参考中医学“息肉”“虚劳”“积聚”等治疗。

本例患者临床表现为胃肠道息肉弥漫性生长, 指(趾)甲坏死脱落、乏力消瘦、低蛋白血症等, 经内镜下切除较大息肉、激素和营养支持等疗法治疗后, 病情依旧反复。患者胃肠道多发息肉, 属有形之物, 为痰瘀互结之证, 且有寒热错杂的临床表现, 故从清上温下、消痰化瘀的角度进行治疗, 给予济生乌梅丸合乌梅丸加减联合西医常规疗法治疗后疗效确切, 现报道如下。

1 病历介绍

患者, 男, 49 岁, 2020 年 1 月 6 日初诊。主诉: 腹泻伴乏力 7 个月余、双下肢水肿 1 个月余。现病史:

患者于 7 个月前无明显诱因出现乏力, 脱发, 便溏, 大便日行 10 余次, 伴腹胀。1 个月前指(趾)甲坏死脱落, 消瘦(发病前体重 58 kg, 现体重 43 kg), 味觉障碍, 皮肤色素沉着, 双下肢水肿。2019 年 11 月 7 日胃镜检查结果显示: 胃内满布增生性息肉, 大小不一, 较大者直径 2~3 cm, 伴黏膜水肿, 表面糜烂, 幽门轻度变形; 病理结果示: 胃体后壁黏膜增生性息肉。肠镜检查结果显示: 回肠及回盲瓣、回盲部满布息肉样病变, 表面充血糜烂, 升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠见多发大小不等息肉样病变, 直径 0.4~2 cm; 病理结果示: 乙状结肠黏膜绒毛状管状腺瘤。结合病史及临床表现诊断为 Cronkhite-Canada 综合征, 合并低蛋白血症、轻度贫血。

治疗经过: 2019 年 11 月 8 日住院后予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 加入 250 ml 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注, 每日 1 次; 甲泼尼龙片口服, 每次 40 mg, 每日 1 次; 人血白蛋白 10 g 加入 250 ml 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注, 每日 1 次; 同时辅以护胃、补钙治疗。症状缓解后出院, 继续口服甲泼尼龙片, 每次 40 mg, 每日 1 次。后症状反复发作, 见胃脘胀痛、腹泻频繁、乏力、双下肢水肿等, 于 2019 年 12 月 23 日再次住院, 经激素、营养支持、免疫抑制、利尿等西医治疗, 症状缓解后出院, 7 天后上述症状加重, 体力极度虚弱以致卧床。血生化指标检查结果显示: 血清总蛋白 36.3 g/L, 血清白蛋白 21.3 g/L, 血清球蛋

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20190304054YY)

✉ 通讯作者: 1139607280@qq.com

白 15 g/L。

刻诊：脘腹胀痛，乏力，纳差，腹泻，大便日行 7~10 次，便溏，胸闷，恶心，双下肢水肿，脱发，皮肤色素沉着，指（趾）甲脱落坏死，怕冷，手足心热，仅上半身汗出，入睡困难，需 3~4 h 方可入睡，易醒，每晚睡眠 3~4 h。舌质淡，舌体胖大，齿痕明显，苔白厚腻，舌尖稍红，脉沉细弱。西医诊断：Cronkhite-Canada 综合征；中医诊断：积聚（寒热错杂、痰瘀互结）；治法：清上温下，消痰化痰。予济生乌梅丸合乌梅丸加减，处方：乌梅 30 g，炒僵蚕 30 g，白术 30 g，黄芪 15 g，防风 12 g，黄连 9 g，黄柏 6 g，当归 9 g，党参 20 g，细辛 3 g，花椒 6 g，干姜 6 g，炮附片 12 g（先煎），肉桂 6 g（后下），焦栀子 9 g，蒲黄 9 g，海螵蛸 9 g，醋鳖甲 30 g（先煎），鼠妇 3 g，土鳖虫 6 g，水蛭 2 g。7 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。西药给予甲泼尼龙片 40 mg 口服，每日 1 次；隔日给予人血白蛋白 10 g 加入 250 ml 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注 1 次。

2020 年 1 月 20 日二诊：服药后乏力、纳差改善，脘腹胀痛缓解，便溏、大便日行 7 次，双下肢水肿减轻，胸闷、恶心，现仍胃胀满，乏力气短，自觉上半身发热下半身发冷，仅上半身汗出，手足心热，舌红，苔白腻，脉沉细弱。已不需卧床。处方在初诊方基础上加太子参 15 g、金银花 15 g，白术增至 50 g、黄芪增至 30 g、黄连增至 15 g，花椒、干姜均减至 4 g，炮附片减至 9 g（先煎）。7 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。甲泼尼龙片减至 32 mg 口服，每日 1 次；隔日给予人血白蛋白 10 g 加入 250 ml 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注 1 次。

2020 年 2 月 4 日三诊：服药后胃脘胀痛明显缓解，乏力、双下肢水肿消失，已不需卧床。现饭后胃胀，口苦反酸，胸闷气短，手足心热，仅上半身汗出，四肢拘紧无力，眠差，需 3~4 h 方可入睡，每晚睡眠不足 5 h，饮食可，腹泻症状消失，大便已成形，日行一二次。舌红，苔厚腻，脉细弱。血生化检查结果显示：血清总蛋白 51.4 g/L，血清白蛋白 36.1 g/L，血清球蛋白 15.3 g/L，均接近正常水平。处方：乌梅 30 g，炒僵蚕 30 g，白术 30 g，黄芪 15 g，防风 12 g，黄连 9 g，黄柏 6 g，当归 9 g，党参 20 g，细辛 3 g，花椒 6 g，干姜 6 g，炮附片 12 g（先煎），肉桂 6 g（后下），焦栀子 9 g，蒲黄 9 g（包煎），海螵蛸 9 g，醋鳖甲 30 g（先煎），鼠妇 3 g，土鳖虫 6 g，水蛭 2 g，知母 12 g，牡丹皮 9 g，玄参 9 g，牛蒡子 15 g，升麻 6 g，熟地黄 15 g。12 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。甲泼尼龙片减至 24 mg 口服，每日 1 次。嘱停止补充人血白蛋白。

2020 年 2 月 27 日四诊：上热下寒症状消失，上半身汗出缓解，指甲坏死逐渐恢复，趾甲坏死未见恢复，偶头晕心悸，气短乏力，四肢拘紧无力，手足心灼热，怕热，纳可，大便成形，日行一二次，舌质淡红，苔薄白，中有裂纹，边有齿痕，脉细弱。血生化指标结果显示：血清总蛋白 58.1 g/L，血清白蛋白 39.8 g/L，血清球蛋白 18.3 g/L，蛋白水平均已接近正常。处方在三诊方基础上加天龙 3 g、蝼蛄 2 g、山药 15 g，10 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。甲泼尼龙片减至 16 mg 口服，每日 1 次。

2020 年 3 月 16 日五诊：现仍四肢拘紧无力，手足心灼热，怕热，睡眠改善，每晚可睡眠 6 h 左右，新增指间关节、肘关节晨僵、疼痛症状，舌质淡，苔薄白，中有裂纹，边有齿痕。蛋白水平进一步恢复：血清总蛋白 59.3 g/L，血清白蛋白 38.6 g/L，血清球蛋白 20.7 g/L。处方：乌梅 30 g，炒僵蚕 30 g，白术 30 g，黄芪 15 g，防风 12 g，黄连 9 g，黄柏 6 g，当归 9 g，党参 20 g，细辛 3 g，花椒 6 g，干姜 6 g，炮附片 12 g（先煎），肉桂 6 g（后下），醋鳖甲 30 g（先煎），鼠妇 3 g，土鳖虫 6 g，薏苡仁 60 g，青风藤 20 g，豨莶草 20 g，白花蛇舌草 30 g。7 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。甲泼尼龙片减至 12 mg 口服，每日 1 次。

2020 年 3 月 31 日六诊：患者体重上升至 60 kg，关节疼痛症状好转，仍晨僵，四肢拘紧无力，心悸气短，手足心灼热，偶四肢颤抖，怕热，舌质淡，苔薄白，边有齿痕，脉细弱。复查蛋白水平已恢复正常：血清总蛋白 59.0 g/L，血清白蛋白 40.8 g/L，血清球蛋白 18.2 g/L。继服五诊方 13 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。甲泼尼龙片减至 8 mg 口服，每日 1 次。

2020 年 4 月 26 日七诊：患者胃胀、腹胀已明显缓解，仅饭后轻微腹胀，指（趾）甲均恢复正常，味觉恢复正常，睡眠恢复正常，每晚睡眠 8 h 左右，体重增至 62 kg，体力可，怕热、手足心发热，汗出明显，腰痛，足跟痛。复查胃肠镜发现息肉明显变小、息肉数量明显减少，胃镜示仅胃体下部见散在息肉，直径约 3 mm；肠镜示仅直肠距肛缘 10 cm 处见一息肉，直径约 4 mm。为巩固疗效继续予初诊方巩固治疗，40 剂，每两日 1 剂，水煎分早晚两次温服。甲泼尼龙片减至 4 mg 口服，每日 1 次。

2020 年 5 月 19 日复查蛋白水平均在正常范围：血清总蛋白 69.9 g/L，血清白蛋白 44.6 g/L，血清球蛋白 25.3 g/L。2020 年 5 月 27 日嘱停药甲泼尼龙片，2020 年 7 月 18 日复查蛋白水平均在正常范围，停药中药，嘱患者注意休息，加强营养，定期复查。2020 年 9 月 2 日复查胃肠镜结果提示息肉均已消失，血清蛋

白水平保持在正常水平，随访至 2020 年 10 月 1 日病情稳定。患者治疗前后指（趾）甲状况见图 1（彩图请扫描本文二维码获取）。



注：图 A 为初诊时趾甲坏死脱落情况；图 B 为初诊时指甲坏死情况；图 C、D 为四诊时指甲坏死逐渐恢复；图 E 为六诊时趾甲恢复情况；图 F、G、H 为七诊时指甲已完全恢复正常。

图 1 患者治疗前后指（趾）甲状况

2 讨论

2.1 Cronkhite-Canada 综合征治疗现状

Cronkhite-Canada 综合征属于世界罕见病，预后差，肠套叠、消化道出血、低蛋白血症、癌变是其常见并发症^[2,4]，主要病理改变为胃肠道弥漫性息肉增生，目前以补充支持疗法和皮质类固醇治疗为主^[5]。另外，血清 IgG4 阴性患者可用非甾体类抗炎镇痛药塞来昔布治疗^[6]；也有病例证明抗幽门螺杆菌治疗可缓解症状^[7]；对于激素治疗后疗效不佳者可以尝试免疫抑制剂^[8]。有学者提出预防与该病相关的癌症发展才是治疗的终极目的^[9]，对于激素控制不佳，息肉反复出现者，可尝试抗肿瘤坏死因子抗体疗法^[10]。

2.2 中医药治疗 Cronkhite-Canada 综合征的辨证思路

根据其临床表现，Cronkhite-Canada 综合征属于中医学痰瘀互结、正虚邪实之证，可参考息肉、积聚、虚劳等疾病治疗^[11]。胃息肉属于中医学“胃脘痛”“痞满”范畴，肠息肉属于中医学“肠风便血”“肠覃”“肠癖”范畴。《灵枢·水胀》曰：“寒气客于肠外，与卫气相搏，息肉乃生”，中医认为息肉的产生与正虚、寒邪、湿热、痰瘀等关系密切^[12]。

本例患者除胃肠道息肉弥漫生长外，还表现为乏力、纳差、脘腹胀满、腹痛下利、水肿、舌体胖大、苔白厚腻，齿痕明显等脾虚湿盛之证，如《伤寒论》第 273 条所言：“太阴之为病，腹满而吐，食不下，自利益甚，时腹自痛”，脾虚则运化失司，故见脘腹胀满、纳差、恶心呕吐等表现；水湿不化则见肢体浮肿、舌体胖大、苔白厚腻、齿痕明显等症；《素问·太阴阳明论篇》提出脾病则四肢不用的理论，脾虚则筋骨肌肉无气以生，故见乏力消瘦、指（趾）甲坏死等症；痰湿内盛，阻滞肠道，日久痰瘀互结，发为息肉。厥阴病是疾病发展的后期阶段，多表现为寒热虚实错杂之症。胃肠道弥漫性息肉、腹泻致精血耗伤，虚风内动，故见四肢颤抖、肢体麻木、心悸，此外兼有身冷怕热、仅上半身汗出、胸闷烦热、入睡困难、睡后易醒等寒热错杂之症。其病位涉及厥阴和太阴，核心病机为寒热错杂，痰瘀互结之本虚标实证，治疗当消痰散结治其息肉，益气健脾补其正气，做到寒热虚实兼顾，方选济生乌梅丸合乌梅丸加减。

济生乌梅丸出自《济生方》，由僵蚕和乌梅组成，主治肠风下血，有祛瘀生新之效。其中乌梅酸平，主入肝经，有涩肠止血、蚀恶肉、消息肉之功。《神农本草经》记载乌梅有“去恶肉、死肌”的功效，《长沙药解》总结有“蚀瘀肉”的功效；僵蚕性味咸辛平，有消风、化痰、散结之功，《本草纲目》云僵蚕：“散风痰结核，痰疔癰结”，《本草经集注》言僵蚕：“灭诸疮癰痕”，二药相配起到化痰熄风，消息肉之功，对声带息肉、肠道息肉、宫颈息肉均有良效^[13]。乌梅丸是治疗厥阴上热下寒证的代表方，可用于治疗各类息肉增生^[13]。两方合用可清上温下，肝脾同调，使痰瘀得化，息肉得消。

初诊时济生乌梅丸、乌梅丸两方合用清上温下，调和寒热，同时配合消痰化痰之品以改变其寒热错杂、痰瘀互结的病理基础，纠正其息肉增生的内环境。患者乏力消瘦、水肿便溏、腹胀纳差等脾虚症状贯穿疾病全程，故加黄芪、白术、防风等益气燥湿健脾；针对其上半身发热汗出、肠道黏膜充血糜烂等火热之象，加栀子增强黄连清热泻火解毒的功效，同时用

海螵蛸、蒲黄敛疮止血，保护胃肠黏膜；单用乌梅、僵蚕化痰散结之力较弱，故加鳖甲、鼠妇、水蛭、土鳖虫等通络散结，以增强全方化痰散结消瘀的功效。

二诊时患者乏力缓解，已不需卧床，但仍脘腹胀满，上身发热汗出，手足心热，故减少干姜、花椒、附子等温阳散寒之品的用量，增加黄连剂量以清热除烦，同时加金银花清上焦火热，定期补充白蛋白纠正低蛋白血症。三诊时患者胃脘胀痛感大减，乏力和双下肢水肿消失，蛋白水平接近正常，停止补充人血白蛋白，但仍饭后胃胀，睡眠差，手足心热，故守方不变，在乌梅丸基础上加黄芪、白术、防风等补气健脾，以恢复脾胃分清别浊的功能，考虑阴虚燥热导致手足心热甚，睡眠差，故加知母、牡丹皮、玄参滋阴清热。四诊时上热下寒的症状消失，上半身出汗缓解，检测蛋白水平进一步恢复，患者指甲坏死逐渐恢复，故守前方不变，同时加天龙、蜈蚣以增强化痰散结之功，加山药益气健脾，甲泼尼龙片继续减量。五诊时新增关节晨僵、疼痛不适症状，以指间关节和肘关节疼痛僵硬为主，故在前方基础上加薏苡仁、豨莶草、青风藤等祛风除湿，通络止痛。六诊时关节疼痛症状缓解，体重上升至 60 kg，蛋白水平均已恢复正常，仍手足心热，四肢拘紧，晨僵症状依旧，故守五诊方不变。七诊时胃胀，腹胀症状明显好转，仅饭后轻微腹胀，指（趾）甲均恢复正常，味觉恢复正常，胃镜和肠镜示息肉数量明显减少、息肉明显变小，体重 62 kg，甲泼尼龙片每日 4 mg 维持服用 1 个月后停用，为巩固疗效继续守初诊方治疗 2 个月余，复查胃肠镜示息肉消失，蛋白水平正常，随访至 2021 年 10 月病情稳定，胃肠息肉未见复发。

3 结语

目前 Cronkhite-Canada 综合征病因不明确，治疗仍以对症为主，皮质类固醇配合营养支持是比较公认的首选治疗方案^[14]。本例患者一经确诊即给予大剂量甲泼尼龙联合营养支持的常规治疗方案，症状得到缓解，但停止营养支持后病情立即出现反复，期间多次住院治疗，整体有效但疗效欠佳。联合中药治疗期间，甲泼尼龙片从每日 40 mg 逐渐减量直至停用，血清蛋白水平持续上升直至正常，不再依赖人血白蛋白补充，患者病情逐渐稳定，充分显示了中医药的优势作用。

综上所述，中医药治疗疑难疾病有独特优势，尤其是病因不明确、病情反复难以治愈、无针对性治疗方案的疾病，可以尝试西医常规疗法联合中医药辅助治疗，通过辨证论治发挥中医学的作用，有效解决现代医学面临的难题。

参考文献

- [1] CRONKHITE LW, CANADA WJ. Generalized gastrointestinal polyposis: an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia [J]. New Engl J Med, 1955, 252(24): 1011-1015.
- [2] GOTO A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan [J]. Nippon Geka Hokan, 1995, 64(1): 3-13.
- [3] SWEETSER S, BOARDMAN LA. Cronkhite-Canada syndrome: an acquired condition of gastrointestinal polyposis and dermatologic abnormalities [J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2012, 8(3): 201-203.
- [4] TOMAS S, ELIZABETH AM. Cronkhite-Canada syndrome six decades on: the many faces of an enigmatic disease [J]. J Clinpathol, 2014, 67(10): 891-7.
- [5] SWEETSER S, ALEXANDER GL, BOARDMAN LA. A case of Cronkhite-Canada syndrome presenting with adenomatous and inflammatory colon polyps [J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2010, 7(8): 460-464.
- [6] 杨善兵, 贾燕, 邵佳康, 等. 4 例 Cronkhite Canada 综合征患者临床分析并文献复习 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(1): 105-107.
- [7] OKAMOTO K, ISOMOTO H, SHIKUWA S, et al. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-Helicobacter pylori regimen [J]. Digestion, 2008, 78(2-3): 82-87.
- [8] 罗涵青, 李媛, 周炜洵, 等. Cronkhite-Canada 综合征 26 例临床特点及诊疗过程分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(12): 1177-1180.
- [9] WATANABE C, KOMOTO S, TOMITA K, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(4): 327-336.
- [10] WATANABE D, OOI M, HOSHI N, et al. Successful treatment of Cronkhite-Canada syndrome using anti-tumor necrosis factor antibody therapy [J]. Endoscopy, 2014, 46(S01): E476-E477.
- [11] 顾思纯, 杨柏灿. 瘰癧积聚的病证范围及治疗探析 [J]. 江苏中医药, 2017, 49(9): 11.
- [12] 陈霞, 周成会. 胃息肉中医证型变化特点、分布规律及发病因素相关性研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38(5): 795-799.
- [13] 李志, 陈原, 张国英. 龚志贤加味济生乌梅丸临床应用举隅 [J]. 中国中医急症, 2002, 11(2): 151.
- [14] NAGY A, TÓTH L, THEISZ J, et al. Cronkhite-Canada-szindróma [Cronkhite-Canada syndrome]. Orv Hetil, 2021, 162(11): 432-438.

(收稿日期: 2021-10-20; 修回日期: 2022-02-01)

[编辑: 侯建春]