

· 病例报告 ·

中药治疗肺淀粉样变性 1 例

庞广赫¹ 孙 放¹ 肖懿瑶¹ 张纾难²

淀粉样变性是因蛋白质折叠异常所致的一类综合征,其发病率低,且起病隐匿,表现多样^[1,2]。回顾既往文献报道,北京大学第一医院 2002—2012 年间病理确诊为淀粉样变性的住院患者仅占 10 年住院患者总数的 0.06% (250/389 402),其中病理确诊为呼吸系统淀粉样变性仅有 11 例^[2]。随着诊疗技术的进步,尤其是支气管镜的开展,肺淀粉样变性的发现率逐渐增加,但西医治疗尚未成熟,中医治疗较为空白,故整理导师张纾难教授治疗肺淀粉样变性医案 1 例,或可助临床从业者开阔思路。

病例简介 患者男性,73 岁,因“间断咯血伴咳嗽 20 余年,喘憋 10 年”,于 2017 年 5 月 31 日入住中日友好医院呼吸与危重症医学科。患者 1992 年夏季无明显诱因咯鲜血 10 余口,伴咳嗽,无发热、咳痰、呼吸困难,无呕吐、呕血、黑便,“止血”治疗 2 天后血止出院,后患者每 1~2 个月咯鲜血 1 次,多于咳嗽频繁时发生。2002 年患者出现喘憋,并间断发热,多次就诊当地医院,均考虑“肺部感染”,予抗感染、化痰治疗后症状减轻。2014 年 1 月患者外院 CT 提示“双侧支气管壁多发增厚、钙化、狭窄、伴实变不张,右上叶结节”,未行进一步诊治。患者分别于 2016 年 7 月、2016 年 10 月、2017 年 4 月因咳嗽、咯血加重及发热于当地住院治疗,均予抗感染治疗为主,症状好转出院,出院后患者仍有间断咳嗽咳痰咯血,活动耐力进一步下降,上 3 层楼需要停下休息,并自觉盗汗明显,食欲减退,遂于中日医院住院检查。既往高血压病、肾结石 20 余年,发现主动脉弓附壁血栓、胆囊结石等 1 年,否认糖尿病、冠心病史,否认过敏史。

查体:体温 36.9℃,脉搏 72 次/分,呼吸 20 次/分,神清语利,左肺呼吸音减低,右肺呼吸音清,双肺未闻及明显干湿啰音,心音有力心律齐,未闻及瓣膜杂音,腹软无压痛,双下肢不肿。

作者单位:1. 北京中医药大学研究生院(北京 100029);2. 国家呼吸疾病临床研究中心 中日友好医院呼吸中心 中医肺病一部(北京 100029)

通讯作者:张纾难, Tel: 010-84205227, E-mail: shunan_zhang2010@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200220.214

辅助检查:血、尿、便常规及肝、肾功能未见明显异常;红细胞沉降率:25 mm/h;肿瘤标记物:糖类抗原 125 109.1 U/mL,余正常范围; γ -干扰素释放试验(-),结核菌素试验(-),3 次痰找结核菌未见;抗核抗体谱+血管炎抗体谱+类风湿抗体谱:抗核抗体 1:160,余正常范围。肺功能:第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC) 62.4%,肺总量(TLC)/预计值 75.1%,一口气呼吸法肺一氧化碳弥散功能(DLCO-sb)/预计值 69.2%,提示混合型通气功能障碍,弥散量降低,呼吸总气道阻力增高;气道可逆试验(-)。胸部高分辨 CT:气管及主支气管管壁增厚,右肺上叶前段、中叶及左肺舌段、左肺下叶支气管管壁钙化,左肺舌段支气管狭窄,舌段肺不张,下叶软组织肿块影,纵膈及双肺门未见增大、钙化淋巴结,双侧胸膜未见明显增厚。CT 诊断:支气管及肺改变,考虑:(1)淀粉样变性可能性大;(2)支气管结核。眼科会诊:双睑板腺开口脂栓(+),双角膜清, Schimer I 试验(+).

支气管镜(2017 年 6 月 1 日)示:左主支气管黏膜明显充血水肿,黏膜表面凹凸不平,触之极易出血,左上叶及下叶支气管明显狭窄,气管镜(TQ290)不能通过,左下叶支气管开口处可见一结节,表面光滑,未见溃疡及新生物;右上叶前段支气管闭塞,余支气管黏膜充血水肿,管腔稍狭窄,未见溃疡及新生物。镜下诊断:支气管黏膜病变,淀粉样变?多发支气管狭窄。支气管灌洗液:巨噬细胞 23.5%;淋巴细胞 16%;中性粒细胞 57.5%;嗜酸性细胞 3%,病原学检查均阴性。左下叶支气管黏膜活检病理诊断:呼吸性黏膜慢性炎,间质呈粉染云朵状伴黏液变性,刚果红染色弱(+),PAS(-),结合特殊染色考虑淀粉样变。西医诊断:(1)支气管肺淀粉样变性;(2)低氧血症;(3)主动脉弓附壁血栓形成;(4)高血压病 3 级;(5)血脂代谢异常;(6)双肾囊肿;(7)脂肪肝;(8)肝多发囊肿;(9)胆囊结石;(10)耳石症。

治疗经过 予抗感染等治疗后,患者咳嗽、咳痰、咯血症状缓解,于 2017 年 6 月 10 日出院,并电话告知检验结果及病理:唇腺活检:送检少许涎腺组织,部

分腺泡轻度萎缩,小导管扩张,腺泡及周围导管散在淋巴细胞、浆细胞浸润,可见聚集成灶(1灶, $P>50$ 细胞/灶)。骨穿结果:免疫分型粒细胞 CD16 表达缺失;MDS 相关基因检测未见特征性基因异常。综上,考虑患者为气管支气管淀粉样变性,建议观察、继续寻找病因。患者出院后在家静养,未行进一步诊疗。

患者于 2017 年 8 月 17 日就诊中日中医呼吸科门诊。轮椅推入诊室,神情倦怠,语声低微,时有气短,诉咯血、喘憋病史同前,近 1 年轻微着凉即感冒、发热,痰多难咯,痰色较之前变为暗红,夜间盗汗明显,上半身为著。患者平素饮水量多,无口眼干燥,大便溏,小便清长量多。2 周前着凉后体温升高,上述不适症状加重,尤以短气乏力为甚,活动耐力下降,上 1 层楼即出现喘憋,于当地医院抗感染治疗后无明显改善,刻下仍身有低热(37.5°C 左右)。口唇略暗,舌质暗,舌体胖大边有齿痕,苔白腻略黄,舌下络脉迂曲,左脉弦,右脉沉。中医诊断为“咯血”,辨为气阴不足、虚火灼络之证,采用敛肺降气、清热止血之法。予自拟方,具体处方:生黄芪 30 g 山茱萸 30 g 生龙骨 30 g 生牡蛎 30 g 紫菀 15 g 款冬花 10 g 旋覆花 10 g 金荞麦 30 g 青蒿 15 g 白薇 10 g 佩兰 15 g 石菖蒲 10 g 桂枝 10 g 茯苓 30 g 炒苍术 15 g 三七粉(冲服)6 g,每日 1 剂,水煎日二服,因患者居住外地,嘱其 7 剂服尽后若无不适,可自行续服,择期复诊。

2017 年 9 月 14 日二诊:患者已无发热,自觉气短、乏力较前缓解,咳嗽、咳痰明显减少,咯血及盗汗略减,提及平素胸背皮肤略痒,但皮肤外观未见明显异常。舌质暗,舌体胖大边齿痕,苔白腻,黄色不显,舌下络脉迂曲,脉同前。患者咳嗽、气短症状见愈,去前方金荞麦、青蒿、白薇清热之品及生龙骨、生牡蛎之重镇,加仙鹤草 30 g、炙黄精 15 g 以增强益气养阴固摄之力,陈皮 10 g 使之补而不滞,白及 10 g、石韦 30 g 以清热生肌止血。

2017 年 11 月 2 日三诊:患者自觉短气乏力及咳嗽咳痰明显减轻,咯血略减,但期间症状因外感有反复,服药后出现晨起排便时间提前、排便次数增多、大便仍不成形,夜尿次数增多至 4~5 次,睡眠欠佳,盗汗及胸背皮肤瘙痒同前,舌脉较上诊无明显变化。考虑患者表邪已尽,咳喘咯血症状已愈大半,而盗汗、腹泻、尿频症状较为突出,故去款冬花、旋覆花、炒苍术、白及等止咳之品,重用生黄芪 45 g 补肺益气固表,加覆盆子 15 g、金樱子 15 g、怀牛膝 10 g 温肾固涩以摄二便,莲子心 15 g 清心安神助眠,醋莪术 15 g 以合三七粉化瘀止血。

后患者于 2017 年 11 月 30 日、12 月 28 日、2018 年 2 月 2 日、6 月 21 日复诊,随症加减。咳血、短气、多汗、身痒、夜尿、便溏等诸症逐渐减轻,自服中药以来自觉体质改善,不易感冒,活动耐力增强,2018 年 3 个月自行停药 3 个月并外出旅行 2 次,均未觉明显不适。2018 年 11 月 8 日为巩固疗效复诊时,已停药个 3 月余,近 1 年无发热,未住院。刻下无短气,咳痰偶有褐色物,清晨肠鸣,大便成形,舌淡,苔薄黄腻,脉左弦滑、右沉。权以健脾益肺、补土生金,并调和营卫,防止复发。生黄芪 60 g 山茱萸 30 g 煅龙骨 30 g 煅牡蛎 30 g 制黄精 15 g 仙鹤草 30 g 桂枝 10 g 白芍 10 g 白及 10 g 三七粉(冲服)6 g 茯苓 30 g 莲子心 15 g 枳实 10 g 炒白术 15 g 姜厚朴 10 g 砂仁 10 g。

讨论 因肺淀粉样变性发病率低,主诉并无特异性症状,故临床常被误诊为慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺炎、气管-支气管炎等,或被这些疾病掩盖,而气管支气管淀粉样变性在 CT 初诊时则易误诊为支气管内膜结核、肺癌等疾病^[3-5]。本例患者通过 CT 鉴别、支气管镜直接观察并取得病理,刚果红染色确诊,诊断明确^[6],在进一步寻找病因时,发现患者满足干眼症诊断,唇腺病理提示干燥综合征。回顾文献可知原发性肺淀粉样变男性多见,并且气管支气管型为原发性肺淀粉样变最常见类型;而原发干燥综合征继发支气管肺淀粉样变男性罕见,并且其多见结节或弥漫性间质改变^[7-9]。故患者仍以原发可能性大。

预后方面,气管支气管淀粉样变性通常为局灶性,甚少涉及系统性损害,但患者往往由于气道狭窄和阻塞,出现致命的呼吸衰竭和肺部感染^[10]。治疗方面,支气管镜下治疗被寄予厚望^[11],但管壁止血难度大,且远期疗效未知,故目前尚无统一的最佳治疗方案^[12]。

案例为一老年患者,病史较长,以反复咯血、喘憋为主诉,伴有低热、倦乏,血色从鲜红转为暗红,与久病阴伤,虚火灼津血生痰瘀有关,并有夜尿频、大便稀溏等一系列脾肾不足的表现,病机虚实夹杂,以正虚为甚,故治疗以补养脾肺为主,佐以透热、止血、化湿之品。故处方予生黄芪、山茱萸、生龙骨、生牡蛎、桂枝、旋覆花、紫菀、款冬花益气敛肺、降气止咳,金荞麦、白薇、青蒿清肺中虚火,苍术、茯苓、佩兰、菖蒲健脾化湿,三七粉化瘀止血,而“气有多少,形有盛衰,治有缓急”,同一种疾病的不同阶段、对于不同体质的患者,表现出的“证”不可能相同,治疗策略也随之调整。如患者为青年男性,以反复低热为最突出的临床表现,伴

咳嗽咳黄痰、右肋痛、大便干,无咯血,张兴彩辨为痰热郁肺证,治以解肌清热、宣肺化痰之法,方选柴葛解肌汤、小柴胡汤加减,后以黄芪、黄精等益气养阴收功^[13]。另外,中药在治疗原发性系统性淀粉样变亦有疗效满意的报道——对于体质虚弱,但有皮肤硬结、颌下肿物、周围淋巴结肿的患者,李泽光治疗始终兼顾益气养阴、调理脾胃,而重视“痰浊”病机,在黄芪、党参、山药、白术、麦冬等中药的基础上配以大量化痰散结、化瘀通络药物,如鳖甲、夏枯草、积雪草、葶苈子、赤芍、海藻、穿山龙等,服药 2 个月时,颌下肿块及淋巴结明显缩小,生活质量得以显著改善^[14]。

综上,肺淀粉样变性属临床罕见病,西医容易误诊,中医治疗的经验极少,而本例患者通过辨证论治可以达到症状明显缓解的效果,正如张纾难教授所强调的,现代中医应对疾病的现代认识有充分了解,但不能囿于西医诊断,处方应始终坚持“观其脉证,知犯何逆,随证治之”的原则,方能发挥中医治疗的疗效。

参 考 文 献

- [1] Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2013, 39(2): 323-345.
- [2] 牟向东,熊焰,陈建,等. 呼吸系统淀粉样变性 11 例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(2): 88-93.
- [3] Wang LJ, He BX, Chen Q, et al. Delayed diagnosis for primary tracheobronchial amyloidosis [J]. *J Cent South Univ, Medical sciences*, 2015, 40(6): 693-696.
- [4] 冯利波,胡智斌,史河水,等. 肺淀粉样变性的临床和 CT 表现[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(6): 945-948.
- [5] Mardahayev H, Mohammed S, Mohmmmed KM, et al. Case report: Pulmonary amyloidosis in two patients with chronic obstructive lung disease (COPD) [J]. *Respir Med Case Rep*, 2019, 28: 100897.
- [6] 李丹,王蕾, Asmit Thakur, 等. CT 多平面重建联合支气管镜诊断原发性气管-支气管淀粉样变性[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(10): 1076-1082.
- [7] 吕昕,罗婷,刘莉,等. 原发性气管支气管肺淀粉样变性的临床特点分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(12): 918-922.
- [8] 施潇潇,孙思进,焦洋,等. 原发性干燥综合征并发肺轻链沉积病 4 例及文献复习[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(4): 403-408.
- [9] 周丽,忻霞菲,吴华香,等. 原发性干燥综合征继发支气管肺淀粉样变一例并文献复习[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(6): 398-401.
- [10] Milani P, Basset M, Russo F, et al. The lung in amyloidosis [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(145): 170046.
- [11] Lu X, He B, Wang G, et al. Bronchoscopic diagnosis and treatment of primary tracheobronchial amyloidosis: A retrospective analysis from China [J]. *Biomed Res Int*, 2017: 3425812.
- [12] 杨亚敏,李琦,张纳新. 原发性喉、气管支气管淀粉样变一例[J]. *天津医药*, 2018, (3): 305-307.
- [13] 聂贺贺,张兴彩. 中医药治疗肺淀粉样变 1 例报告[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(11): 108, 117.
- [14] 黄蓉,李泽光,黄吉峰,等. 中医辨证治疗原发性系统性淀粉样变 1 例[J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(12): 62-64.

(收稿: 2018-11-04 在线: 2020-03-31)

责任编辑: 白 霞