

· 病例报告 ·

糖尿病合并肉芽肿性多血管炎中西医结合治疗 1 例

谢 骏 张 倩 屈 岭 郝伟欣 田国庆

肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA), 曾称为韦格纳肉芽肿 (wegener granulomatosis, WG), 属抗中性粒细胞胞浆抗体 (serum anti neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 相关性血管炎中的一种坏死性肉芽肿性血管炎, 病变累及小动脉、静脉及毛细血管, 主要侵犯上、下呼吸道和肾脏, 常表现为鼻和鼻窦炎、肺病变和肾功能衰竭^[1]。病因未明, 临床少见, 表现复杂多样, 诊断困难。笔者采取中西医结合疗法治疗 1 例糖尿病合并 GPA 患者, 疗效满意, 现报道如下。

病例简介 患者男性, 54 岁, 糖尿病史 6 年, 近 1 个月出现烦渴多饮、多尿, 伴乏力、低热 1 周, 意识淡漠 1 天, 于 2022 年 2 月 16 日入院。患者自 2016 年起外院确诊为 2 型糖尿病, 间断使用口服降糖药及胰岛素治疗, 血糖控制不佳。2022 年 2 月起出现口干烦渴多饮, 约每 10 min 饮水 1 次, 日饮水量 3~4.5 L, 夜间因口干频繁饮水, 甚则整夜不能入睡, 尿量显著增加; 近 1 周沐浴拔罐后出现午后低热, 全身乏力, 四肢无力进行性加重, 起床行走需他人搀扶, 不能下蹲起立, 抬举上肢费力, 翻身困难, 体重明显下降。既往有“鼻窦炎”史, 反复鼻塞、鼻流脓涕、鼻出血。头孢类过敏史, 有哮喘、高血压病家族史。长期从事户外环卫工作。

查体: 体温: 37.9℃, 心率: 90 次/分, 血压: 96/56 mmHg, 神志淡漠, 急性病容, 双球结膜充血, 左耳轮红肿压痛。心肺腹 (-), 双足轻度可凹性水肿, 双足背动脉搏动减弱。双上肢肌力 IV - 级, 双下肢肌力 III + 级, 病理征 (-)。舌淡、舌体胖大、有齿痕, 舌苔白厚腻、根部微黄, 脉沉细、弱、略数。

辅助检查: 血常规: 白细胞总数 $13.62 \times 10^9/L \uparrow$, 中性粒细胞百分比 88.9% $\uparrow$; 血生化: 钠 123 mmol/L $\downarrow$, 葡萄糖 16.0 mmol/L $\uparrow$; 超敏 C 反

应蛋白 244.80 mg/L $\uparrow$; 血沉 117 mm/h $\uparrow$; 尿常规: 比重 1.010, 潜血 200 Cells/ $\mu L \uparrow$, 红细胞数量 333.0~1 003.5/ μL , 异形红细胞比率 95%, 尿蛋白 0.3 g/L; 24 h 尿总蛋白定量: 0.43 g/24 h; 尿白蛋白肌酐比 123~183 mg/g Cr。胸 CT 平扫: 右肺上叶尖段及中叶内侧段散在微小结节; 左肺上叶前段小斑片影, 炎性改变可能; 双肺下叶多发淡片索条影。感染筛查: 感染 4 项、新冠、甲乙流/呼吸道合胞病毒、布氏杆菌凝集试验、肺炎支原体抗体 + 衣原体抗体、嗜肺军团菌抗体、结核感染 T 细胞斑点试验、结核菌素试验、3 次血培养 (需氧 + 厌氧)、粪便常规均为 (-); 降钙素原、乳酸均未见异常; 超声心动图大致正常、未见瓣膜赘生物。肿瘤筛查: 血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳 + 血轻链 2 项、尿免疫固定电泳 3 项、冷球蛋白定性 + 定量、肿瘤标志物均为 (-)。腹盆 CT 未见占位性病变。免疫筛查: 系统性血管炎相关自身抗体谱: 抗中性粒细胞胞浆抗体血清免疫球蛋白 G (antineutrophil cytoplasmic antibody serum immunoglobulin G, cANCA-IgG) 阳性 C1: 80, 蛋白酶 3 特异性抗中性粒细胞胞质抗体 (protease 3 specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody, PR3-ANCA) 阳性 大于 4 000 AU/mL, 余 (-)。抗核抗体谱、免疫球蛋白 + 补体、抗肾小球基底膜抗体均 (-)。口腔科会诊不支持干燥综合征。内分泌方面: 尿比重 1.005~1.023, 血渗透压: 259~274 mOsm/kgH₂O $\downarrow$, 尿渗透压: 137~424 mOsm/kgH₂O, 24 h 尿钠: 18~51 mmol/L $\downarrow$, 血总皮质醇: 23.2 $\mu g/dL$, 促肾上腺皮质激素 (-); 甲功大致正常; 糖化血红蛋白 8.5% $\uparrow$; 空腹 C 肽 1.37 ng/mL, 餐后 2 h C 肽 4.85 ng/mL; 空腹血糖 9.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 14.3~16.1 mmol/L; 尿酮体 (-)。

诊治经过 针对发热、炎症指标升高, 入院初因胸 CT 提示下肺多发淡片影, 予经验性抗感染治疗后炎症无改善后停用。经全面筛查未发现感染、肿瘤证据, 查 cANCA-IgG、PR3-ANCA 阳性, 结合临床存在炎症状态、炎症指标升高, 经免疫内科会诊, 考虑 ANCA 相关性血管炎 (ANCA associated systemtc

作者单位: 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院中医科 (北京 100730)

通讯作者: 张 倩, Tel: 010-69155332, E-mail: zhangqian1@pumch.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20230517.078

Vasculitis, AAV), 其中 PR3-ANCA 强阳性提示属于 GPA。患者入院后在血糖控制平稳的基础上, 仍有烦渴多饮、多尿, 伴乏力、神志淡漠。行头 MRI 检查后神经内科会诊考虑无中枢神经系统感染、肿瘤、缺血/梗死等证据。内分泌科会诊, 考虑患者意识障碍、乏力与严重低钠血症相关, 患者尿量增多, 但血钠、血渗透压低, 尿渗透压不低, 不符合尿崩症, 无中枢性尿崩、垂体病变证据; 因尿钠不高, 不符合抗利尿激素分泌失调综合征; 因患者属低渗透性低钠血症, 尿钠低, 考虑为稀释性低钠血症, 提示高容量相关, 予限水、补钠治疗后血钠升至正常。经眼科、耳鼻喉科会诊, 追问病史, 患者间断鼻出血、鼻脓痂、鼻塞等鼻部受累表现, 考虑鼻窦炎、球结膜充血水肿、左耳软骨炎均可与 GPA 局部受累相关。综上, 经全面排除肿瘤、感染, 根据患者炎症指标升高, cANCA-IgG、PR3-ANCA 阳性, 临床存在眼、耳、鼻、肾脏(镜下血尿、尿蛋白升高)多系统受累, 最终诊断考虑糖尿病合并 GPA。治疗上, 予甲强龙 40 mg 每日 1 次静脉滴注 1 周后改泼尼松片 50 mg 每日 1 次口服诱导缓解治疗, 同时联合环磷酰胺 100 mg 每日 1 次口服治疗。激素使用期间, 予以胰岛素控制血糖, 监测空腹血糖 5.5~6.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖 9.4~12.1 mmol/L。

中医方面: 患者主要表现为烦渴多饮、多尿, 低热、乏力、嗜睡, 畏寒, 舌淡胖、有齿痕, 舌苔白厚腻、根部微黄, 脉沉细弱、略数, 四诊合参, 中医诊断为消渴、发热、痿证、虚劳, 辨证为气阴虚衰、痰湿血瘀, 方选生脉饮合补中益气汤, 以益气养阴、补中益气为主, 同时兼以化痰祛湿、活血化瘀治疗, 处方: 人参 10 g 麦冬 10 g 醋五味子 10 g 生黄芪 30 g 麸炒白术 15 g 陈皮 10 g 升麻 10 g 柴胡 10 g 当归 15 g 熟地黄 10 g 生地黄 10 g 酒萸肉 15 g 菟丝子 15 g 酒女贞子 15 g 醋龟甲 10 g 法半夏 10 g 茯苓 15 g 丹参 30 g。患者服药 7 剂后, 神志淡漠好转, 口渴多饮、多尿减轻, 四肢无力缓解, 可自行下床站立。西医诊断明确后开始加用激素治疗, 中医治疗予调整上方去熟地、菟丝子, 加生石膏 30 g 清热泻火、除烦止渴, 加知母 10 g 滋阴润燥; 针对患者双下肢发凉、水肿, 佐以桂枝 10 g 温经通脉、助阳化气。患者服药 5 剂后, 口干、烦渴多饮、多尿、乏力均缓解, 鼻咽部不适减轻, 左耳廓无红肿疼痛。后续以滋阴清热、益气健脾为主, 兼以活血化瘀治疗。经上述中西医结合治疗后, 患者诸症好转, 复查炎症指标下降, 血钠正常, 血糖

控制良好。

讨论 该患者有糖尿病史, 出现烦渴多饮、多尿、消瘦等可疑高血糖相关症状, 但病情进展快, 伴全身乏力、意识淡漠、肌力进行性下降、低热, 糖尿病无法解释病情全貌。患者入院时发热, 伴神志异常、心率快、血压一过性降低等症状, 病情急重, 立即予排除严重感染、感染性休克。经全面系统排查, 未发现感染、结核、恶性肿瘤证据。后查 PR3-ANCA 强阳性, 结合耳鼻喉、眼部、肾脏受累, 炎症指标升高, 提示 GPA 可能。但 GPA 仍无法解释患者意识淡漠、乏力、肌力进行性下降。根据患者入院查血钠低, 经补钠治疗后上述症状可纠正, 考虑以上症状与低钠血症相关。经内分泌科会诊, 评估无垂体及下丘脑病变证据, 考虑为低钠稀释性低钠血症, 与饮水过多、高容量有关, 故考虑低钠血症与 GPA 致上呼吸道黏膜炎症, 鼻咽部干燥难忍、频繁饮水导致体液稀释有关。经多科会诊, 除外感染及肿瘤证据前提下, 无导致引起 AAV 的继发性因素, 参照 1990 年与 2022 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(American college of rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/ EULAR)分类标准^[2, 3]: 患者存在鼻部受累(3 分), 耳软骨受累(2 分), cANCA-IgG、PR3-ANCA 阳性(5 分), 肺结节(2 分), 总分 12 分 ≥ 5 分, 符合 GPA 分类标准。GPA 西医治疗可分为诱导缓解、维持缓解以及控制复发三个阶段。诱导缓解方案采用糖皮质激素联合利妥昔单抗或环磷酰胺治疗有显著疗效^[4]。本患者处于疾病早期, 炎症状态重, 予中、高剂量激素并联合环磷酰胺治疗。

GPA 在中医学中尚无统一的诊断和辨证分型, 常根据患者的临床表现进行辨证^[5]; 也有学者认为血管炎可归为风湿痹中的脉痹证^[6]。其病因主要为素体禀赋不足或后天失养, 致使脏腑功能失调, 内生痰、湿、热、瘀, 加之卫外失固, 以致外邪侵袭, 邪阻脉络, 气血运行不畅, 损伤血络, 循络脉深入脏腑而致^[6, 7]。本例患者以烦渴引饮、多尿、发热、乏力为主要表现, 肌力进行性下降、意识淡漠, 根据其主症可归属“消渴”“发热”“痿证”“虚劳”等范畴。患者从事户外环卫工作, 饥饱失常, 内伤脾胃; 发病前沐浴拔罐, 寒温不适; 李东垣在《脾胃论》中论述“若饮食失节, 寒温不适, 则脾胃乃伤。既脾胃气衰, 元气不足, 而心火独盛。心火者, 阴火也。……脾胃气虚, 则下流于肾, 阴火得以乘其土位, 故脾证始得, 则气高而喘, 身热而烦, 其脉洪大而头痛, 或渴不止, 其皮肤不任

风寒，而生寒热”^[8]。患者口干咽燥，烦渴饮水不止，鼻干、鼻塞、血痂，耳部软骨红肿痛，属火热上炎；纳差、消瘦、四肢无力、四末发凉、畏寒喜暖，属脾气亏虚、元气虚衰；脾失健运，气血津液无以化生，加之火热伤阴，故有烦渴欲饮、脉细数等阴虚津伤之象；故辨证以气阴衰竭、脾胃气虚为主证；脾不化湿、痰湿内停，故见双下肢水肿，舌淡胖、齿痕，苔白厚腻；气虚无以推动血行，痰湿阻滞、血行不畅，均可致瘀血，则见舌暗、舌下脉络青紫。四诊合参，病性属虚实夹杂，以气阴虚衰为本，痰湿、瘀血为标。

患者虽有发热，但无恶寒身痛等表证，结合脉沉细弱，其热不甚，非“实火”，属内伤发热。李东垣在《内外伤辨惑论》中提到：“是热也，非表伤寒邪皮毛间发热也，乃肾间脾胃下流之湿气闷塞其下，致阴火上冲，作蒸蒸燥热”^[9]。考虑本患者可能为脾胃元气亏虚，升降失常，清阳下陷，下焦阳气郁而生热上冲，而出现热象；治疗上“惟当以甘温之剂，补其中，升其阳，甘寒以泻其火则愈”^[9]。故病初治以益气养阴、补中益气为主，方选生脉饮合补中益气汤为主方。后续加以滋阴生津、化痰祛湿、活血化瘀之药，共奏补虚泻实之功。患者经上述中西医结合治疗后，在西医诊断明确前病情改善，气阴虚衰缓解，后有燥热阴伤、脉络瘀阻等表现，遂减少前方中温燥、滋腻之品，加以生津滋阴、活血通脉之药味。患者出院后激素逐渐减至小剂量维持，中药治疗 1 月后停用，随访 1 年，病情稳定，未再复发。

综上，临床上出现发热、乏力、体重下降，查炎症指标升高，需考虑到系统性血管炎可能，注意观察耳鼻喉表现，并完善 ANCA 筛查和脏器受累评估，如怀疑到本病，诊断还需排除感染、恶性肿瘤等引起继发性血管炎的情况。此外，对于已有糖尿病等慢性疾病的患者，需要更加仔细甄别，拓宽思路，避免漏诊及误诊。本例患者经中西医结合诊疗，疾病得到及时诊断，并在早期阶段遏制了疾病的进展。据文献报道，80% 早期诊断明确及合理治疗的 GPA 患者存活时间已超过 5 年，但延误诊断、未经治疗的患者病死率仍很高；伴有急性肾损伤、中枢神经系统受累、血管炎器官损伤指数大于 4 均提示预后不良；且 PR3-ANCA 阳性患者的复发率明显高于 MPO-ANCA 阳性患者^[10, 11]。该患者通过中西医结合治疗并长期随访，激素逐步减量，未再复发，血糖控制良好，生活质量明显提升，取得满意疗效。本案例通过总结该例糖尿病合并 GPA 患者的中西医诊疗经过，探讨该类疾病

的中西医结合诊治思路和方法，为今后类似病例的临床处理提供参考。

利益冲突：无。

参 考 文 献

- [1] Jennette JC, Falk IU, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65 (1): 1-11.
- [2] Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33 (8): 1101-1107.
- [3] Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81 (3): 315-320.
- [4] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (9): 1583-1594.
- [5] 刘雪, 李国勤. 李国勤治疗肉芽肿性多血管炎经验 [J]. 北京中医药, 2020, 39 (9): 957-959.
- [6] 王秀芳, 孟萌, 张迪, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 67 例临床特点与中医证候分布研究 [J]. 山东中医杂志, 2021, 40 (11): 1208-1213.
- [7] 张颖, 曹玉璋, 房定亚. 房定亚教授对风湿病病因病机的认识及治疗特色 [J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1 (5): 60-61.
- [8] 金·李杲著. 脾胃论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 28-30.
- [9] 金·李杲著. 内外伤辨惑论 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 12-13.
- [10] 陈冬莹, 梁柳琴, 詹钟平, 等. 韦格纳肉芽肿临床特征与预后相关因素的初步分析 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2010, 31 (3): 401-405.
- [11] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英主编. 内科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 841-843.

(收稿: 2023-03-21 在线: 2023-06-29)

责任编辑: 汤 静