

中西医结合治疗维持性血液透析患者严重中性粒细胞缺乏伴发热 1 例

王梦迪¹ 赵文景¹ 郑桂敏¹ 刘清泉²

(1. 首都医科大学附属北京中医医院肾病科, 北京 100010; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

【关键词】中西医结合; 中性粒细胞缺乏; 发热; 维持性血液透析

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.01.026

中性粒细胞由骨髓造血干细胞分化而来, 是人体免疫系统的重要组成部分。当成人外周血中性粒细胞 (NE) 计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 或完全缺乏时, 称为粒细胞缺乏症 (agranulocytosis)。粒细胞缺乏症患者免疫力低下, 发生感染时表现不明显, 可能仅以发热为临床征象, 目前治疗主要包括尽早抗感染、对症使用升白药物等, 但由于患者感染部位不明确或难以发现, 病原菌培养阳性率低, 难以给予精准的抗感染治疗, 而多在经验性应用广谱抗生素的基础上, 配合中医治疗可以在短时间内改善病情、减少并发症, 改善预后。

1 病例资料

患者, 男, 61 岁, 于 2020 年 6 月 3 日入院, 主诉“发现蛋白尿 9 年, 发热 1 周”。患者 9 年前发现蛋白尿, 5 年前血肌酐 (SCr) 升高, 2 个月前开始规律血液透析。2020 年 5 月 26 日, 血常规检查示: 白细胞 (WBC) 及 NE 均正常; 5 月 28 日晚, 无明显诱因出现发热、寒战, 体温最高 39.6°C , 自行服用解热镇痛药及头孢克洛, 发热不退; 5 月 29 日血常规检查示: WBC $1.39 \times 10^9/L$, NE 百分比 11.7%, NE 绝对值 (NE#) $0.17 \times 10^9/L$, 淋巴细胞绝对值 (LY#) $0.49 \times 10^9/L$, 单核细胞 (MO) 百分比 35.1%, 嗜酸性粒细胞 (EO) 百分比 17.5%, 嗜酸性粒细胞绝对值 (EO#) $0.24 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (HGB) 90 g/L, 血小板 (PLT) $174 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 (CRP) 126.6 mg/L, 降钙素原 (PCT) 3.90 ng/mL, 肺 CT 检查示: 左肺下叶炎症, 予头

孢他定静脉滴注抗感染 2 d, 体温下降不明显; 6 月 1 日, 改为美罗培南 1 g, 2 次/d 抗感染, 寒战未再发作, 体温降至 39°C 以下。刻下症见: 午后发热, 夜热早凉, 口干欲饮, 乏力, 活动后气喘, 尿少, 大便调。既往高血压病史 10 年余, 阻塞性呼吸睡眠暂停综合征 10 年, 2 型糖尿病病史 6 年余; 冠心病、心功能不全病史半年余; 高脂血症病史 20 余年; 吸烟史 40 余年, 60 支/d, 已戒烟半年; 饮酒史 40 余年。查体: 神清, 精神弱, 左上第 1 磨牙牙龈红肿, 右下颌可触及一黄豆大小的肿大淋巴结。双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音。双下肢轻度可凹性水肿, 左上肢动静脉内瘘皮温略高, 可触及震颤、听诊无杂音。舌质红, 胖大, 苔干有裂纹; 脉细数。入院后完善相关检查: 血常规: WBC $1.51 \times 10^9/L$, NE 0.6%, NE# $0.01 \times 10^9/L$, LY# $0.66 \times 10^9/L$, MO 18.9%, EO 36.9%, EO# $0.56 \times 10^9/L$, RBC $2.62 \times 10^{12}/L$, HGB 76 g/L, 血细胞比容 (HCT) 23.1%, PLT $236 \times 10^9/L$, 网织红细胞绝对值 $0.02 \times 10^{12}/L$; 外周血红细胞形态: 成熟红细胞, 大部分呈缙钱样排列; WBC 分类: NE 分叶核百分比 2.0%, LY 百分比 43%, MO 5.0%, EO 48%, EO 2.0%; 贫血指标检查: 铁蛋白 $677.40 \mu\text{g}/L$, 转铁蛋白饱和度 14.87%, 维生素 $B_{12} > 2000 \text{ pg}/\text{mL}$, 叶酸 $> 20 \text{ ng}/\text{mL}$, 直接抗人球蛋白试验、血免疫固定电泳、阵发性睡眠性血红蛋白尿试验 (-); 骨髓涂片提示: 骨髓增生低下, NE 缺乏; 骨髓活检: 造血组织增生低下 (造血组织 20%, 脂

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (首发 2020-3-2235); 第四批全国中医 (临床、基础) 优秀人才研修项目 (国中医药人教发 [2017]24 号)

作者简介: 王梦迪, 女, 33 岁, 博士, 主治医师。研究方向: 中医药防治慢性肾脏病。

通信作者: 刘清泉, E-mail: lingqingquan@bjzhongyi.com

引用格式: 王梦迪, 赵文景, 郑桂敏, 等. 中西医结合治疗维持性血液透析患者严重中性粒细胞缺乏伴发热 1 例 [J]. 北京中医药, 2022, 41(1): 94-96.

肪组织 80%)。感染指标: PCT 7.27 ng/mL, CRP 198.3 mg/L; 肺 CT 检查: 左下肺叶渗出病变; 感染病原宏基因组学: 缓症链球菌、溶血链球菌阳性。口腔科会诊提示: 左上第 1 磨牙牙周炎。尿常规: 葡萄糖 (+), 尿蛋白 (+++), 潜血 (+), WBC 0/HP, 红细胞 0~1/HP, pH 8.0, 24 h 尿蛋白定量 2 471.0 mg/L; 心肝肾功: 白蛋白 32.9 g/L, 心房钠尿肽 (BNP) 316 ng/L, 心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 0.06 ng/mL, SCr 696.5 μ mol/L; 抗核抗体、ANCA 均阴性, TB 淋巴细胞亚群: 总 T 淋巴细胞 357 个/HP、总 B 淋巴细胞 8 个/HP、辅助 T 淋巴细胞 232 个/HP、细胞毒性 T 淋巴细胞 115 个/HP、自然杀伤 T 淋巴细胞 110 个/HP。西医诊断: NE 缺乏伴发热; 中医诊断: 外感发热, 辨证: 寒热错杂、病在厥阴。方选乌梅丸加减, 方药组成: 乌梅 10 g, 干姜 10 g, 黄连 10 g, 当归 10 g, 附子 6 g, 北柴胡 12 g, 桂枝 15 g, 党参 15 g, 黄芩 10 g, 青蒿 10 g, 鳖甲 10 g, 生地黄 15 g, 牡丹皮 15 g。3 剂, 水煎服, 1 剂/d。药后患者体温有下降趋势, 最高体温 37.6 $^{\circ}$ C, CRP 109.3 mg/L, PCT 降至 2.35 ng/mL, NE# 0.69 $\times 10^9$ /L。

2020 年 6 月 6 日: 患者出现腹泻, 呈水样便, 体温再次上升, 最高 39.1 $^{\circ}$ C, 时有寒战, 精神萎靡, 乏力、喘憋加重, 伴食欲减退, 查体双肺底可闻及湿啰音及散在干啰音。舌红, 胖大, 欠津, 苔根略腻; 脉沉细数。血常规: NE# 0.01 $\times 10^9$ /L (对升白药物反应不佳), CRP 170 mg/L; 肺 CT 检查: 双肺下叶致密影及实变影, 考虑感染性病变可能性大, 左肺下叶病变范围增大, 右肺下叶病变新出现, 双侧胸腔积液较前增多; 便真菌 (+), 便球杆菌比倒置; BNP 2 175 pg/mL, cTnI 1.63 ng/mL。调整中医治法为健脾益气、清热止泻, 以补中益气汤合葛根芩连汤加减。方药组成: 生黄芪 120 g, 人参 30 g, 当归 15 g, 白术 15 g, 陈皮 10 g, 葛根 30 g, 黄连 10 g, 黄芩 15 g, 炙甘草 15 g, 北柴胡 6 g, 升麻 6 g。药后腹泻较前好转, 但体温持续不降, 病情危重。

2020 年 6 月 11 日: 患者面色潮红, 神疲乏力, 气喘不能平卧, 动则喘甚, 咳嗽、痰少, 咯吐不利, 口干欲饮, 食欲欠佳, 汗出, 怕热, 午后热甚, 大便不成形, 小便量少。查体: 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及湿啰音, 右肺明显, 双下肢轻度水肿, 舌体胖大, 少苔, 脉沉细数。辨为虚人外感, 治疗以扶正透邪为基本, 方选芪归银方加减, 方药组成:

生黄芪 300 g, 红参片 10 g, 金银花 150 g, 当归 30 g, 虎杖 15 g, 青蒿 30 g, 陈皮 15 g, 生地黄 60 g, 荆芥穗 10 g, 北柴胡 3 g, 升麻 3 g。抗感染方案调整为哌拉西林他唑巴坦+万古霉素+卡泊芬净。患者当天下午开始服用中药, 次日体温下降, 最高体温 37.9 $^{\circ}$ C, NE# 8.84 $\times 10^9$ /L; 第 3 天最高体温 37 $^{\circ}$ C, NE# 27.36 $\times 10^9$ /L, 停用重组人集落刺激因子、利可君、氨肽素。

2020 年 6 月 16 日: 患者乏力、喘憋较前减轻, 痰易咳出, 量增多, 色黄白相间, 仍有畏热、汗出、烦躁, 大便 3 次/d, 呈糊状, 小便量少。查体: 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及湿啰音, 右肺明显, 双下肢轻度水肿。舌胖大, 少苔; 脉沉细数。复查: NE# 16.66 $\times 10^9$ /L, CRP 68 mg/L, PCT 1.46 ng/mL, BNP 1 693 pg/mL; 肺 CT 检查: 双肺下叶实变。刘教授辨其为热毒蕴肺, 方以芪归银方合麻杏萎石汤加减, 方药组成: 麻黄 10 g, 杏仁 15 g, 生石膏 60 g, 瓜蒌 30 g, 虎杖 10 g, 生黄芪 100 g, 金银花 90 g, 青蒿 15 g, 当归 15 g, 桑白皮 30 g, 葶苈子 15 g, 炙甘草 10 g。7 剂, 煎服法同前。

2020 年 6 月 23 日: 患者乏力、畏热、汗出症状明显减轻, 体温略有波动, 最高体温 37.4 $^{\circ}$ C, 痰量较前减少, 痰色黄白相间, 不易咯出, 无明显胸闷喘憋, 大便 1 次/d, 呈糊状。查体: 双肺呼吸音清, 右下肺少量湿啰音, 双下肢无水肿。舌暗红, 胖大, 少苔; 脉沉细。复查: BNP 1 362 pg/mL, PCT 0.98 ng/mL, CRP 9.9 mg/L, NE# 9.31 $\times 10^9$ /L, 肺 CT 检查: 双下肺实变, 较前略减轻。刘教授认为, 此时热毒蕴肺、化腐成痈, 治以扶正消痈法, 方以芪归银方合千金苇茎汤加减, 方药组成: 生黄芪 120 g, 当归 30 g, 金银花 90 g, 芦根 30 g, 冬瓜子 30 g, 虎杖 15 g, 青蒿 30 g, 马鞭草 100 g, 葶苈子 30 g, 生薏苡仁 30 g, 桃仁 30 g, 大血藤 60 g。10 剂, 煎服法同前。药后患者症状明显减轻, 咳嗽、咳痰减少。肺部感染灶消散不明显, 行支气管镜检查示: 支气管镜下左下支气管轻度狭窄, 基底段开口可见较多白色黏稠分泌物; 右下支气管黏膜充血水肿, 其余均未见明显异常, 支气管肺泡灌洗液微生物检查均为阴性。

2020 年 7 月 3 日: 患者体温持续在 37 $^{\circ}$ C 以下 1 周, 症状均较前明显改善, 可于屋内自行行走, 偶有咳痰, 停用抗生素治疗。查体: 双肺呼吸音清, 右下肺少量湿啰音, 双下肢无水肿。舌暗红胖大, 少苔; 脉沉细。复查: NE# 4.75 $\times 10^9$ /L,

CRP 3.1 mg/L, PCT 1.06 pg/mL, BNP 899 pg/mL; 肺 CT 检查: 双下肺实变, 较前范围略缩小。上方去金银花、冬瓜子、葶苈子、桃仁、大血藤, 加南沙参 60 g、北沙参 60 g、桔梗 15 g、瓜蒌 30 g。7 剂, 煎服法同前。患者病情平稳, 7 月 17 日出院。

2 讨论

NE 缺乏伴发热起病急骤, 属外感热病, 姜良铎教授提出, 辨治外感病, 当重视体质差异和内伤因素的影响。刘清泉教授认为, 本案患者属虚人外感, 正虚邪实是基本病机, 脏腑功能虚衰、气血阴阳失调是外感病发病的重要内伤基础, 二者相互影响, 使疾病更加复杂, 病势缠绵, 且容易入里传变而出现各种变证, 应以扶正透邪为治法。正气不足, 邪伏于里, 必须透达, 开逐邪之门户, 给邪以出路, 若邪透未尽, 伏留体内, 暗耗正气, 则会形成恶性循环^[1]。刘教授以李东垣当归补血汤为基础拟芪归银方, 临床研究^[2]表明, 该方能促进脓毒症急性肾损伤患者肾功能恢复, 使接受血液透析的急性肾损伤患者较早脱离透析, 并保护非透析患者的残肾功能。实验^[3-4]证实, 芪归银方可以通过增强超广谱内酰胺酶耐药蛋白的抗体反应、降低 β 内酰胺酶的水解速率、保护铜绿假单胞菌的膜通道蛋白、调节免疫反应等多种途径, 有效发挥延缓、逆转多重耐药铜绿假单胞菌的耐药作用。

本案患者, 合并冠心病、糖尿病、高血压、高脂血症等多种慢性疾病, 正气亏虚, 脏腑失常, 三焦疏泄不利, 津液代谢受阻, 气血运行不畅, 浊瘀湿毒内生。发病无明显诱因, 起病时即高热、寒战, 夜热早凉, 外周血 NE 降低明显, 提示正虚邪盛、邪毒入里、速入血分。应用抗生素治疗后, 邪气得到暂时压制, 体温有下降趋势, 但正虚状态并未恢复, 随后调养不当, 再次损伤正气, 邪毒复燃。此时邪毒内炽, 壮火食气, 灼伤营阴, 正气大亏。脏腑虚损, 以肺、脾、肾为重, 气虚不能养神, 故神疲乏力; 肺气不足, 卫外不固, 故汗出; 宣降失常, 故气喘不能平卧; 动则喘甚, 脾气亏虚, 纳运失常, 故食欲欠佳; 大便稀, 阴液亏耗, 阴虚阳亢, 故畏热、口干欲饮; 肺阴不足, 故咳嗽、痰少, 咯吐不利; 舌体胖大, 舌红少苔, 脉沉

细数亦是热毒内盛、气阴两虚之象。处方在芪归银原方基础上加红参、生地黄补气养阴, 使补而不燥, 少量柴胡、升麻补气升提, 取补中益气汤之意, 陈皮理气使补而不滞。正气亏虚, 毒邪入血, 加用荆芥穗疏风解表, 可导血中之风邪外出。药后患者正气逐渐恢复, 此时当加强清肺化痰力量, 用麻杏蒌石汤加桑白皮、葶苈子清肺化痰。刘清泉教授在临床辨治中善于运用现代医学检查手段, 患者肺部渗出实变影未减轻, 完善支气管镜检查, 提示炎症性改变, 乃热毒蕴肺日久、化腐成痈, 在芪归银方的基础上合千金苇茎汤加大血藤、马鞭草、葶苈子。马鞭草味苦、微寒, 清热解毒、利水消肿、活血通络开闭, 药理研究^[5]表明, 其具有广谱的抗菌、抗病毒、消炎镇痛等作用。当患者肺内实变影逐渐缩小时, 热毒渐去而阴液大伤, 刘教授去金银花、冬瓜子、葶苈子、桃仁、大血藤等, 加南北沙参滋养阴液, 换用桔梗宣肺开壅排脓, 瓜蒌清热消痈、养阴润燥。本案用生黄芪 120 g、马鞭草 100 g、金银花 90 g, 刘清泉^[6]认为, 救治重症当用大剂量, 病重药轻, 用之则如杯水车薪。

综上所述, 刘清泉教授以扶正透邪为法, 芪归银方贯穿治疗始终, 根据疾病发展的态势和正邪力量对比加减用药, 早期重在扶正固本, 中期清解热毒以减轻损伤, 晚期益气养阴兼清余热以促进恢复。

参考文献

- [1] 高洁, 刘清泉, 马群, 等. 从伏邪理论看耐药菌感染[J]. 中医杂志, 2011, 52(6): 536-538.
- [2] 狄浩然. 芪归银颗粒治疗脓毒症急性肾损伤患者的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [3] KONG LB, MA Q, GAO J, et al. Effect of Qiguiyin Decoction on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in rats[J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(12): 916-921.
- [4] 孔令博, 韩强, 刘清泉, 等. 基于多肽阵列技术探讨芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠的干预作用[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 1003-1006.
- [5] 何俊, 樊瑜琪, 杨丰文, 等. 马鞭草化学成分及药理活性研究进展[J]. 天津中医药, 2020, 37(11): 1205-1212.
- [6] 刘清泉. 中医急诊临床三十年: 刘清泉大剂救治重症经验选录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.

Integrative medicine for one case of maintenance hemodialysis patient with severe agranulocytosis accompanied by fever

WANG Meng-di, ZHAO Wen-jing, ZHEN Gui-min, LIU Qing-quan

(收稿日期: 2020-12-29)