

## · 医案析评 ·

## 从湿温辨治噬血细胞综合征高热病危 1 例

孟佳 倪博然 彭平 石京花 李智

【摘要】 噬血细胞综合征是临床上罕见的血液系统疾病,患者初期临床表现与病毒性感冒十分相似,常以发热为首要症状,进展迅速,随后便可出现全血细胞减少及肺、肝、脾等多脏器损伤危急重症,病死率很高,约 62.5%<sup>[1]</sup>。本例噬血细胞综合征持续高热病危患者,辗转几家医院,西医诊断明确,但治疗效果不佳。中医诊治也经历了曲折的过程,诊断从最初的伤寒,治疗未效;到最终发现疾病的本质是湿温,使用科室协定处方胃肠感冒退热方使患者热退身凉,转危为安;后期仍从湿邪入手,使患者白细胞等血象恢复正常,患者完全康复。

【关键词】 噬血细胞综合征; 湿温; 中焦湿热; 胃肠型感冒; 胃肠感冒退热方; 发热; 白细胞降低

【中图分类号】 R552 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.08.021

## 1 病例摘要

患者,女,31岁。2014年3月15日劳累受凉后出现发热,体温38℃,伴畏寒,乏力,自服药物无效。前往北京多家医院就诊,考虑“病毒感染”,未予特殊治疗,症状未缓解。2014年4月8日至北京大学人民医院感染科住院治疗。时高热不退,血三系(白细胞、红细胞、血红蛋白)减少,合并铁蛋白明显升高(9643.0 ng/mL),EB病毒免疫球蛋白G抗体阳性,行骨髓细胞学检查示骨髓增生低下,可见分类不明细胞,脾大。考虑血液系统疾病(如淋巴瘤)合并噬血综合征可能。予升白细胞、退热等对症治疗。住院期间体温均在38℃以上波动,持续20天,最高达39.8℃。白细胞计数最低 $1.2 \times 10^9/L$ ,血小板计数最低 $80 \times 10^9/L$ ,血红蛋白含量呈进行性下降,最低值达9.6 g/dL。4月14日下病危通知。遂请望京医院感染科会诊,初予小柴胡汤合白虎汤加味(中药配方颗粒,每天1付,每天2次),3天后仍高热不退。于2014年4月16日下午再次会诊,重申脉证,症见高热,大便正常,每天一行,成形便。轻微恶心,剑突下轻微压痛,无反跳痛,腹部其它部位压之无不适,舌苔根部黄厚腻,脉浮数虚弱无力。诊为湿温,辨证属于中焦湿热,方药用科室协定处方:胃肠感冒退热方,药物组成为:葛根15g、黄芩10g、黄连9g、苏叶10g、藿香10g、佩兰10g、白芷6g、苍术10g、厚朴6g、

茯苓10g、竹茹12g、青蒿30g,中药配方颗粒,3剂,开水冲服,每天1剂,每天2次。4月19日晚体温恢复正常。后因白细胞计数一直较低, $1.31 \times 10^9/L$ ,于2014年4月23日转至友谊医院血液科。住院后按照噬血细胞综合征西医规范,使用大剂量糖皮质激素冲击治疗,甲泼尼龙琥珀酸钠(注射液,1000 mg 静脉滴注,每天1次,2天,40 mg 静脉滴注,每12小时一次,5天)1周余,最大剂量1000 mg/天,依托泊苷(注射液,100 mg 静脉滴注,立刻)。于2014年5月3日出院,时白细胞计数 $4.6 \times 10^9/L$ 。1周后复查,白细胞计数降至 $2.0 \times 10^9/L$ 。友谊医院建议其再次住院激素冲击配合化疗,并行脾脏切除。遂前来望京医院感染科门诊寻求中医治疗。时患者发热已退,但仍觉疲倦乏力倦怠,白细胞计数不升,舌淡红苔黄厚腻,脉濡弱。考虑湿邪困脾,生化无源,予科室协定处方湿困白方,方药组成为厚朴6g、藿香10g、茯苓皮10g、川芎10g、滑石粉20g、丹参10g、红参6g、干姜6g、白蔻仁10g、通草6g、黄芩6g、香附10g、郁金10g,配方颗粒冲服,每天1付,每天2次。2周后复查白细胞计数 $3.88 \times 10^9/L$ ,血红蛋白含量11.5 g/dL,血小板计数 $120 \times 10^9/L$ 。后仍单纯使用中药治疗,27日复诊,查白细胞计数 $5.58 \times 10^9/L$ ,血红蛋白含量13.0 g/dL,血小板计数 $246 \times 10^9/L$ ,血像完全恢复正常。该患者一直随访至2014年10月,期间多次门诊复查血象均正常,现体力恢复,正常上班。

## 2 讨论

## 2.1 病因与诊断

噬血细胞综合征,又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH),是由潜在的不同性质疾病所诱发的一种反应性巨噬细胞疾病。HLH骨髓象以组织细胞增生并伴有明显吞噬血细胞现象为特征。<sup>[2]</sup>原

作者单位:100700 北京中医药大学第一临床医学院[孟佳(本科生)、倪博然(本科生)];中国中医科学院望京医院感染科(彭平、石京花、李智)

作者简介:孟佳(1993-),女,2011级在读本科生。研究方向:呼吸系统和感染性疾病。E-mail:1823529216@qq.com

通讯作者:李智(1964-),硕士,教授,主任医师,研究生导师。研究方向:呼吸系统和感染性疾病。E-mail:october071@sohu.com

发行为基因缺陷,常常因早期骨髓象噬血细胞比例不足延误诊断,病死率为 62.5%<sup>[1]</sup>。继发性的病因较多,其主要病因包括各种病原体感染、恶性肿瘤及自身免疫性疾病,尤其是人类疱疹(EB)病毒感染、恶性淋巴瘤及自身免疫性疾病中如系统性红斑狼疮、成人 Still 病<sup>[3]</sup>等。诊断上目前国内仍遵循国际组织细胞协会制定的噬血细胞综合征-2004 诊断标准(表 1)<sup>[4]</sup>。

但因 HLH 临床表现与恶性肿瘤、肝炎、黄疸、及感染性疾病等临床表现十分相似,临床鉴别主要依靠骨髓涂片及免疫学相关检查,且临床上可合并起病,容易造成误诊、漏诊,延误治疗时机。目前西医治疗方法有限,主要依据 HLH-2004 治疗方案。以依托泊苷+地塞米松+环孢素三药联合为基本冲击方案,诱导治疗为 1~8 周,结束后还维持治疗 32 周<sup>[4]</sup>。

表 1 HLH 的诊断标准(HLH-2004)<sup>[4]</sup>

满足以下 1. 或 2. 两条任一条的可诊断为 HLH
1. 发现 HLH 相关的分子遗传学异常
2. 满足下列诊断标准 8 条中的 5 条:
(1) 发热
(2) 脾肿大
(3) 血细胞减少(两系或三系):
Hb<90 g/L (新生儿<100 g/L)
ANC<1.0 X10 <sup>9</sup> /L
PLT<100×10 <sup>9</sup> /L
(4) 高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三酯(空腹)≥3.0 mmol/L,纤维蛋白原≤1.5 g/L
(5) 骨髓检查 <sup>a</sup> /活检或脾、淋巴结、皮肤穿刺/活检发现噬血细胞,无恶性病证据
(6) NK 细胞活性降低或完全缺少
(7) 血清铁蛋白增高(≥500 μg/L) <sup>b</sup>
(8) 可溶性 CD25(IL-2 受体)增高(≥2400 U/ml)

注:以下临床表现支持诊断:脑脊液单核细胞数和(或)蛋白增高、黄疸、肝酶增高、低蛋白血症、低钠血症、乳酸脱氢酶增高<sup>[5]</sup>;a 骨髓中未发现噬血现象并不能排除 HLH,必要时定期监测复查;b 血清铁蛋白≥10 000 μg/L 对于 HLH 的诊断敏感性及特异性均在 90% 以上<sup>[6]</sup>;Hb:血红蛋白;ANC:嗜中性粒细胞绝对计数;PLT:血小板

## 2.2 中医辨证治疗解析

2.2.1 中医辨证思路及临床思维 胃肠感冒退热方由葛根芩连汤和藿香正气散加减而成,是望京医院感染科协定处方。建方理论依据《伤寒论》有言:“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者,表未解也,喘而汗出者,葛根黄芩黄连汤主之。”《太平惠民和剂局方》对藿香正气散有记载:“治伤寒头疼,憎寒壮热,上喘咳嗽,五劳七伤,八般风痰,五般膈气,心呕恶,气泻霍乱,脏腑虚鸣,山岚瘴疟,遍身虚肿;妇人产前、产后,血气刺并宜治之。”葛根芩连汤主治湿困中焦,胃肠失调,发热不退。藿香正气散主治外感秽湿,霍乱吐泻。经加减后,胃肠感冒退热方主要针对各种感染性疾病表现为湿温病者。其辨证要点有三:(1)中高度发热伴腹泻;(2)胃

部不适或剑突下压痛;(3)舌苔黄厚腻。临床上使用该协定处方治疗普通感冒、流感、SARS 等表现为胃肠型者,取得了很好的疗效,但治疗噬血细胞综合征高热病危患者还是首例。

胃肠感冒退热方主治中焦湿热熏蒸。青蒿清解暑热,退疟疾寒热,清热凉血;葛根、黄芩、黄连配伍,解表邪,清里热,升阳止泻;苏叶、藿香、佩兰配伍,清热化湿,和胃醒脾,解暑避浊;苍术、白芷合用,芳香避秽,解表散寒;苍术、厚朴合用,燥湿健脾,下气除满;茯苓补脾益胃;竹茹清热止呕。

湿困白方由甘露消毒丹和藿香正气散加减而成,也是望京医院感染科的协定处方。《温热经纬》中记载:“雄按:此治湿温时疫之主方也……温湿蒸腾,更加烈日之暑,烁石流金,人在气交之中,口鼻吸受其气,留而不去,乃成湿温疫疔之病。而为发热倦怠,胸闷腹胀,肢酸咽肿……吐泻痢,淋浊疮疡等证。”甘露消毒丹利湿化浊,宜畅气机。藿香正气散化湿和中,培养中气,故而湿困白方主要用于湿邪难除,阳气难生。“只要病患舌苔淡白,或浓腻,或干黄者,是暑湿热疫之邪尚在气分。悉以此丹治之立效。并主水土不服诸病。”此时湿热疫邪困阻气分,使体内正气不得外达,辨证特点为肢倦体乏,嗜睡畏寒,无发热或低热难退净。

湿困白方功效在于利湿化浊,畅气和中,固本培元。滑石、黄芩配伍清热燥湿,除肝胆脾胃之热;白蔻仁、藿香配伍芳香化浊,行气悦脾;茯苓皮、通草、红参配伍利湿健脾,和胃助阳;郁金、香附合用活血理气;川芎、丹参合用活血行气,以防红参滋腻太过;干姜燥湿温中。

2.2.2 治疗解析 该患者发热、脾肿大、血细胞三系减少(最低值白细胞 1.2×10<sup>9</sup>/L,血小板计数 80×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白含量 96 g/L)、铁蛋白升高≥500 ng/mL、NK 细胞活性减低、血脂代谢正常(4 月 21 日检测结果为胆固醇 2.84 mmol/L、甘油三酯 1.03 mmol/L、高密度脂蛋白 0.75 mmol/L、低密度脂蛋白 1.64 mmol/L)、骨髓增生低下,且临床无明显恶性肿瘤相关证据,符合诊断标准中 7 项,根据 HLH 的诊断标准<sup>[4]</sup>符合 5 项即可诊断为 HLH。

患者在患病之前,曾过度劳累且受凉,兼有饮食不节等诱因。第 1 次会诊,诊为伤寒,少阳证合阳明证,予小柴胡汤合白虎汤加味,未重视其湿邪之因素,3 天后发热仍不退。重审脉症,尽管反复询问患者无腹泻,但仔细查体发现剑突下胃脘部压痛不适,舌苔黄厚腻,亦可诊为湿温,故使用胃肠感冒退热方。3 天后,热退身凉,患者转危为安。

热退 3 周以后,外周血检查白细胞仍低。患者仍觉疲倦乏力倦怠,此时里热已去,湿邪未解,正气不足。仍从湿邪入手,使用湿困白方,利湿畅气,和中固本。使脾气得升,化源充足,很快使周围血白细胞恢复正常,血液三系均恢复到正常范围。

2.2.3 本案难点与体会 噬血细胞综合征前期发病隐匿,后期进展迅速,容易迅速发展为急危重症,因此早期的发现诊治尤为重要。通过中医的辨证治疗,正确对症的治疗能够尽早控制此类发病隐匿、发展迅速的急危重症,甚至可以在

发病早期、症状尚未明显时治愈疾病。辨证为湿热内蕴的胃肠型疾病可用胃肠感冒退热方;辨证为湿困中焦,脾阳不升,后期临床表现为周围粒细胞减少的疾病可用湿困白方。因为这篇文章是个案报道,只是对中医在治疗噬血细胞综合征思路及有效性的探讨,故而并不能有效的总结出较为完整的辨证规范,愿此文能为诸多中医临床工作者提供思路与线索。

### 参 考 文 献

- [1] 蒋比芬,钟杰. 噬血细胞综合征的临床特点及实验室检查的临床意义[J]. 中国医药指南,2013,11(15):653-654.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议(2012 年版)[J]. 中华儿科杂志,2012,50(11):821-825.
- [3] 张炯,邹和建. 自身免疫性疾病并发反应性噬血细胞综合征 2 例[J]. 内科理论与实践,2008,3(3):190-192.
- [4] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*,2007,48(2):124-131.
- [5] Trottestam H, Home A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. *Blood*, 2011, 118 ( 17 ): 4577-4584.
- [6] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*,2008,50(6):1227-1235.

(收稿日期:2015-04-04)

(本文编辑:蒲晓田)