

• 病例报告 •

单次双重血浆置换联合西医治疗重症狼疮性肾炎
合并急性肾损伤 1 例

赵峰波

【摘 要】 本文报道 1 例血液、肾脏受累的系统性红斑狼疮(SLE)患者,无法行肾脏穿刺,给予激素和霉酚酸酯诱导缓解治疗 1 个月,患者肾功能没有好转,血肌酐不断升高,并伴有高钾血症和尿量减少。在激素和霉酚酸酯治疗基础上,加用 1 次双重血浆置换后患者病情控制,血肌酐下降,尿量恢复,电解质稳定。单次血浆置换联合激素和免疫抑制剂治疗重症狼疮合并急性肾损伤效果显著,同时避免了大剂量激素冲击或过度免疫抑制,减轻了患者的经济负担。本例患者的诊疗经验有助于临床医生在面临病情危重的 SLE 患者,无法行肾穿刺和激素冲击治疗情况下,提高在抢救治疗方面的认识和处理。

【关键词】 狼疮性肾炎; 急性肾损伤; 双重血浆置换; 糖皮质激素; 免疫制剂

患者男,19 岁,因间断性水肿 1 个月于 2024 年 2 月 1 日住我院。患者于 2024 年 1 月 1 日因双眼睑及双下肢指凹性水肿就诊于某医院,测血压 140/95 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),查血常规:白细胞 $3.53 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 117 g/L、血小板 $49 \times 10^9/L$;尿常规:蛋白(++)、潜血(+++)、红细胞 1 738/ul;血白蛋白 19.2 g/L,血肌酐 108.6 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸 566 $\mu\text{mol/L}$;补体 C3 0.28 g/L、补体 C4 <0.08 g/L;抗 dsDNA 阳性、抗核抗体强阳性、抗 sm 阳性;24 h 尿蛋白定量 19.2 g(24 h 尿量 2.5 L);胸部正侧位片:双肺纹理增重 双侧少量胸腔积液;腹部彩色多普勒超声分:脾大,肝、胆、胰、双肾未见明显异常;心脏彩色多普勒超声示:左心及右房增大。2 d 后复查血肌酐和血钾,结果显示肌酐 194.8 $\mu\text{mol/L}$,血钾 5.11 mmol/L。诊断为系统性红斑狼疮(SLE),狼疮性肾炎(LN),狼疮性血液系统损害,血小板减少,低蛋白血症,心脏扩大,脾大,胸腔积液,高尿酸血症。予甲泼尼龙 240 mg 冲击治疗 3 d,之后序贯甲泼尼龙片 40 mg 口服 1 次/d,同时应用吗替麦考酚酯 0.75 g 口服 2 次/d、羟氯喹 0.2 g 口服 2 次/d 及利尿、降压、抗凝等药物治疗 11 d,复查血红蛋白 90 g/L、血小板 $83 \times 10^9/L$,血钾 5.3 mmol/L、肌酐 317 $\mu\text{mol/L}$,水肿情况好转出院。患者于 2024 年 1 月 23 日出现咽痛、鼻塞,流清水样鼻涕,无发热,无

咳嗽、咳痰,自行口服抗感冒药物后症状减轻,尿量逐渐减少(每日约 500~700 ml),双下肢水肿逐渐加重入我院。既往病史、个人史及家族史无特殊。入院查体:体温 36.3 $^{\circ}\text{C}$ 、血压 136/76 mmHg,体质量 70 kg,双眼睑水肿,睑结膜苍白,咽部充血,心肺腹未见异常,双下肢水肿(中度)。查血常规:白细胞 $9.82 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分数 93.9%、淋巴细胞 $0.09 \times 10^9/L$ 、红细胞 $2.89 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 72 g/L、红细胞压积 26.4%、血小板 $88 \times 10^9/L$ 、网织红细胞 $112.1 \times 10^9/L$ 、网织红细胞百分比 3.88%;尿常规:蛋白(++)、潜血(+++),红细胞 1 680 μl ;血生化:钾 7.05 mmol/L,总蛋白 44.1 g/L、白蛋白 21.5 g/L,尿素 24.1 mmol/L、肌酐 410 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸 346 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\alpha 1$ 微球蛋白 57 mg/L、 $\beta 2$ 微球蛋白 7.41 mg/L、胱抑素 C3.91 mg/L、视黄醇结合蛋白 142.5 mg/L;估算肾小球滤过率(eGFR)(CKD-EPI) $17.64 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$;直接抗人球蛋白试验阴性;乙肝五项、丙肝抗体、梅毒螺旋体抗体、艾滋病抗体均阴性;超敏 C 反应蛋白 11.86 mg/L;降钙素原 0.15 ng/ml;红细胞沉降率 88 mm/1 h;T 细胞数量 362 μl 、辅助/诱导性 T 淋巴细胞数量 84/ul、T 辅助/T 抑制 0.32;免疫球蛋白 G17.53 g/L、补体 C3 0.36 g/L、补体 C4 0.05 g/L;抗核抗体 1:1 000、抗 nRNP 抗体(++)、抗 dsDNA 抗体(++)、抗 sm 抗体阴性;ANCA 系列均阴性;抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性;狼疮抗凝物阴性;24 h 尿蛋白定量 7.35 g(24 h 尿量 0.6 L);胸部正侧位片:双肺纹理增重 双侧少量胸腔积液;心脏彩色多普勒

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2024.24.019

作者单位:050061 河北石家庄合泰恒医院肾五科

超声示:双房增大,二、三尖瓣返流(少量),心包积液(少量);胸腔、腹腔少量积液;腹部彩超示:脾大(大小约 134 mm×57 mm)、双肾弥漫性病变(双肾轮廓欠清,包膜欠光整,右肾大小约 119 mm×60 mm×43 mm,实质厚约 15 mm,左肾大小约 117 mm×53 mm×42 mm,实质厚约 15 mm,双肾实质回声增强,皮、髓质分界欠清,集合系统结构弥散)。确诊为 SLE,狼疮性肾炎,急性肾损伤,高钾血症,狼疮性血液系统损害,贫血,血小板减少,低蛋白血症,心脏扩大,脾大,多浆膜腔积液,上呼吸道感染。予抗感染、护胃、补钙、利尿、降钾等治疗,同时给予甲泼尼龙 40 mg/次,1 次/d,霉酚酸酯 0.75 g/次,2 次/d,羟氯喹 0.2 g/次,2 次/d,控制狼疮活动。并给予双重血浆置换治疗 1 次。双重血浆置换治疗方法如下:首先对患者行前臂动脉、静脉穿刺,穿刺成功后,实行体外循环,全血流经一级过滤器过滤后,对滤出血浆输入二级过滤器进行二次过滤,一级过滤器过滤流量为 130 ml/min,二级过滤器过滤流量为 30 ml/min,二次过滤完毕输送回患者体内。将截留的血浆于二级过滤器内反复循环,流量保持在 60 ml/min,当二级滤器前压力上升超过 150 mmHg

时,分离停止,利用 0.9%氯化钠注射液 800 ml 冲洗二级滤器,完成进一步过滤,丢弃残留血浆。本次治疗处理的血浆容量为 2 倍,约 3 900 ml,弃浆 390 ml。补充白蛋白 30 g,治疗时间为 2 h。之后给予静注人免疫球蛋白 5 g/次,1 次/d,连续 4 次。该患者经过治疗 1 周后,尿量开始增多,血肌酐开始下降,12 周后肾功能、肝功能、电解质指标全部正常,肾小球滤过率恢复正常,尿蛋白缓解;未发生不良反应。诱导缓解治疗仍在继续中。患者在治疗前,治疗后 1 周、2 周、6 周、12 周,观察肝功能、肾功、血常规、免疫功能、尿蛋白定量、尿红细胞、红细胞沉降率等指标的变化,见表 1~4。

讨论 LN 是指 SLE 疾病伴随双肾不同病理类型损害的自身免疫病^[1]。它是临床上较为常见的继发性肾小球疾病,多发于育龄期女性,对患者健康的危害较大,可造成多系统损害,可引起急性肾损伤^[2],病情发展迅猛危重、恶化程度高,可累及患者的皮肤、肾脏、血液、肺部等多系统器官,如果未得到及时控制和治疗,还将会对患者生命造成威胁^[3]。LN 是由于自身免疫紊乱激活了炎性因子的释放及炎症细胞浸润,引发肾小球炎症,从而对肾

表 1 治疗前后生化对比表

项目	治疗前	治疗后			
		1周	2周	6周	12周
血钾 (mmol/L)	7.0	5.3	4.0	4.5	3.9
总蛋白 (g/L)	44.1	40.3	52.9	5.2	67.5
白蛋白 (g/L)	21.5	24.5	28.3	40.1	42.3
尿素 (mmol/L)	24.1	17.7	14.6	9.3	7.4
肌酐 (μmol/L)	410.0	200.0	128.0	71.0	66.0
α ₁ 微球蛋白 (mg/L)	57.0	45.0	43.0	31.0	28.0
β ₂ 微球蛋白 (mg/L)	7.4	6.0	5.1	3.6	2.6
胱抑素 C (mg/L)	3.9	2.8	2.1	1.4	0.8
视黄醇结合蛋白 (mg/L)	142.5	96.3	86.0	68.2	59.7
eGFR (CKD-EPI)	17.6	41.7	71.3	130.3	133.5

注:eGFR:估算肾小球滤过率

表 2 治疗前后患者血常规对比表

项目	治疗前	治疗后			
		1周	2周	6周	12周
白细胞 (×10 ⁹ /L)	9.8	6.5	5.4	4.6	9.9
中性粒细胞百分数 (%)	93.9	70.7	68.8	72.5	74.8
淋巴细胞 (×10 ⁹ /L)	0.1	0.4	0.7	1.3	1.5
红细胞 (×10 ¹² /L)	2.9	2.4	2.3	3.5	3.9
血红蛋白 (g/L)	72.0	76.0	89.0	103.0	130.0
血小板 (×10 ⁹ /L)	88.0	115.0	129.0	139.0	185.0

表 3 治疗前后患者免疫指标对比表

项目	治疗前	治疗后		
		2周	6周	12周
免疫球蛋白 G(g/L)	17.53	4.26	4.93	5.68
补体 C3(g/L)	0.36	0.48	0.78	0.75
补体 C4(g/L)	0.05	0.07	0.09	0.15
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.32	0.48	0.72	0.95
抗核抗体	1:1 000	1:640	1:320	1:100
抗 dsDNA	(++)	(+)	(+)	(-)

注:参考范围:免疫球蛋白 G7-16g/L;补体 C3 0.9~1.8 g/L;补体 C4 0.1~0.4 g/L

表 4 治疗前后患者尿液及红细胞沉降率对比表

项目	治疗前	治疗后			
		1周	2周	6周	12周
24 h 尿蛋白定量(g)	7.4	11.9	7.9	3.9	0.8
24 h 尿量(L)	0.6	1.8	2.0	1.8	2.0
尿红细胞(μl)	1 738.0	890.6	680.8	390.6	167.0
红细胞沉降率(mm/1 h)	88.0	35.0	15.0	11.0	5.0

脏功能造成损害^[4]。其发病机制复杂、治疗难度较大,重症 LN 患者多合并引发急性肾损伤,更需及时控制病情恶化,防止发生肾功能衰竭,危及患者生命^[5]。目前临床治疗中,糖皮质激素类、免疫抑制剂类药物为常见治疗药物,其中霉酚酸酯为高效免疫抑制剂,通过机体代谢形成霉酚酸,可强烈抑制淋巴细胞增殖,诱导淋巴细胞凋亡,从而有效缓解狼疮性肾炎的临床症状^[6]。临床上常以激素类、免疫抑制剂等作为主要治疗手段。但对于重症 LN 合并急性肾损伤急性进展的患者,激素和免疫抑制剂治疗应用受到限制时,如何快速缓解患者病情进展,肾科和风湿免疫科医生都在努力探索研究中。目前已有多个研究报道,双重血浆置换治疗重症 LN 合并急性肾损伤的效果理想、安全可靠,可在短时间内发挥治疗作用,控制病情发作,为下一步治疗提供保障,不仅能有效的改善患者肾功能,同时又能提高患者免疫学指标^[1,7,8,9]。

双重血浆置换又称二重过滤血浆交换,是一种新型的选择性血浆分离方法,是在常规血浆置换的基础上,利用二级过滤器对血浆进行二次过滤净化,可针对性选择过滤清除血液中的病毒、抗体、免疫球蛋白、免疫复合物、类风湿因子等大分子有害物质,保留血液中有用的白蛋白等分子物质,在较短期内可有效调节患者的免疫系统,缓解炎症因子反应,控制狼疮进展,达到改善患者肾脏功能、缓解病情的效果^[10]。

本报告中,该患者男性,病程 1 月,以水肿为首表现,并未出现常见的面部蝶形红斑、光过敏、脱发、口腔溃疡、关节痛等症状。检查发现血小板低、蛋白尿、血尿、贫血、低补体、抗核抗体阳性,浆膜腔积液,血肌酐快速升高等。由于血小板低,考虑到出血风险,未能及时行骨髓穿刺和肾穿刺活检术。经甲泼尼龙冲击治疗后,血小板、补体有所升高,但肾脏方面仍然受损严重,仍处于大量蛋白尿、低蛋白血症、肌酐不断升高阶段,并出现了尿量减少,高钾血症。根据 SLE 疾病活动度评分表-2000 年版(SLEDAI-2000)评分,SLE 的活动程度包括蛋白尿(4 分)、血尿(4 分)、脓尿(4 分)、心包积液(2 分)、抗 dsDNA(2 分)、低补体(2 分)、血小板低(1 分)共 19 分。说明患者狼疮活动较为剧烈。当时患者因感染,免疫力低(淋巴细胞绝对数 0.09×10⁹/L、辅助/诱导性 T 细胞数量 84 μl、T 辅助/T 抑制 0.32),未能再行激素冲击治疗。在抗感染、提高免疫力,常规应用激素和霉酚酸酯治疗的基础上,加用双重血浆置换治疗。多项研究报道^[1,9],双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎的方法:1 次/d,每次 2 h,3 次/周,连续 2 周为 1 个疗程。该患者血肌酐上升较快,出现尿量减少,并出现高钾血症等危重症,为使患者尽快缓解病情,保护肾功能,面临血液透析的情况下,是否更少次数的血浆置换即可满足临床需求,以节省治疗费用,减少药物不良反应值得探索。本研究双重血浆置换治疗 1 周 1 次,每周复查血常规、肝功、

肾功、红细胞沉降率、24 h 尿蛋白定量、尿常规等,根据患者病情变化决定治疗次数。该患者经上述治疗 1 周后,尿量恢复正常,复查血肌酐降至 200 $\mu\text{mol/L}$,血钾正常,肝功、血淋巴细胞绝对数开始好转。之后未再行双重血浆置换。治疗 2 周后血肌酐降至 120 $\mu\text{mol/L}$,6 周后血总蛋白、白蛋白、肌酐恢复到正常水平,12 周后肾功能、肝功能、电解质、红细胞沉降率、血常规等指标全部正常,肾小球滤过率恢复正常,24 h 尿蛋白定量<1 g,显示患者经过治疗后效果显著。

抗 ds-DNA、抗 ANA 滴度及补体 C3、C4 是反映 SLE 患者肾脏受累和病情严重程度的重要指标,研究报道狼疮患者经双重血浆置换治疗后,抗 ds-DNA、ANA 转阴率为 54.56%、36.37%,且补体 C3、C4 水平显著升高^[1]。该患者经过联合治疗 12 周后,ds-DNA 转阴、抗 ANA 滴度明显下降、补体 C3、C4 恢复正常,免疫指标明显提高。再次证实了血浆置换联合治疗可以有效的调节免疫系统,恢复了细胞免疫功能,让患者的病情快速得到控制。

综上所述,单次血浆置换联合激素和免疫抑制剂治疗重症狼疮合并急性肾损伤效果显著,不仅降低了治疗费用,而且避免了大剂量激素冲击或过度免疫抑制,所带来的感染风险。本患者取得如此好的治疗效果,有可能跟患者发病时间短、年龄小、对综合治疗敏感等有关。该患者的治疗经验有助于临床医生在面临病情危重的狼疮患者,在无法行肾穿刺和激素冲击治疗情况下,提高在抢救治疗方面的认识和处理。

参考文献

- [1] 李晓英,杨丹丹,黄辉,等. 双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎合并急性肾损伤的效果及安全性研究 [J]. 疑难病杂志, 2023,22(1):67-72. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2023.01.012.
- [2] 阎磊,王丽姣,朱清,等. 70 例狼疮性肾炎患者肾脏纤维化及临床指标分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 40-43. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2020.01.011.
- [3] 管玺,徐林芳,刘同强. 双重滤过血浆置换联合药物治疗重症狼疮性肾炎的临床效果及安全性的 Meta 分析[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(19): 10-14. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202219003.
- [4] 章海涛,周敏林,代敏,等. 双重血浆置换联合免疫抑制剂治疗重症狼疮性肾炎的疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2019, 28(1):13-18. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2019.01.003.
- [5] 苗译元,李喆,许书添,等. 重症监护病房收治重症活动性狼疮性肾炎患者的临床特征及转归[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(4):21-326. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2021.04.004.
- [6] 刘欢,丁宁,田丽,等. 霉酚酸酯诱导治疗对狼疮性肾炎患者 Treg/Th17 的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(12): 2140-2146. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.12.028.
- [7] Maxted AP, Connell R, Hussain F. Double filtration plasmapheresis -10-year pediatric experience as an alternative to plasma exchange [J]. Transfus Apher Sci,2020,59(6): 102928. DOI:10.1016/j.transci.2020.102928.
- [8] 董建华,黄力,李川,等. 离心/膜分离组合式双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎的临床研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(4):308-314. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.04.002.
- [9] 马驰,米奇珍,王富. 双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎合并急性肾损伤的效果及安全性[J]. 名医, 2023(21):66-68. DOI:10.3969/j.issn.1674-9561.2023.21.002.
- [10] 王莹,陈亮亮,黄晓涵,等. 急性肾损伤分期标准对狼疮性肾炎伴急性肾损伤患者的预后价值分析[J]. 中国实用内科杂志, 2022,42(6):485-490,517. DOI:10.19538/j.nk.2022060111.
- [11] Yung S, Yap DY, Chan TM. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies [J]. F1000Res,2020, 4(9): 1000. DOI:10.12688/f1000research.22438.

(收稿日期:2024-06-15)