

从常见病中升维思考洞悉“罕见”

青岛市市立医院东院肾内科主任邵乐平寻根究底为疑难罕见病破局

访名医

罕见病到底有多“罕见”？其实，只要有生命的传承，就存在罕见病发生的可能。如何准确认识并识破罕见病？这考验着医生的综合实力和职业素养。在今年胜源在线每周直播的全国肾脏疑难病例论坛上，青岛市市立医院东院肾内科主任邵乐平作为主讲人，计划开讲8期疑难病的救治经验，目前已开讲2期，每一例的诊断角度、个性化治疗方案、缜密的逻辑分析都让人眼前一亮，发出了权威的“市立声音”。其实，这仅仅是邵乐平十多年来接诊的疑难罕见病中的“冰山一角”，在他的破局思维中，还有许多“罕见”正待发现……



邵乐平带领团队讨论病例。

病的真实患病率，其中亚洲人群发病率可能更高。在准确诊断的基础上，虽然 Gitelman 综合征无法根治，但通过对症治疗，这名患者的症状得到了缓解，正常的生活和工作没有受到影响。这次被“扳回”的诊断，也“动”了邵乐平诊断疑难罕见病的“基因”，更让他坚定了循证思辨的医学态度。

从细节着眼“一锤定音”

在市立医院东院肾内科病房，确诊疑难罕见病的患者不在少数。登记在册的随访患者中，有 500 多例肾脏疑难罕见病患者来自全国各地。对于疑难罕见病患者而言，治疗注定是一场持久战，而确诊难是摆在眼前、必须要翻越的第一座山。为了找到病因，寻找治疗的突破口，患者和家属常常四处奔波求医。国内首次诊断并报道常染色显性遗传性远端肾小管酸中毒(RTA)、常染色体隐性遗传性远端 RTA、3 型原发性高草酸尿症、假性醛固酮减少症 2E 型、成人果糖 1,6-二磷酸酶缺陷以及家族性低血镁高尿钙肾钙质沉积症等多种疾病……凭借着多年的经验和积淀，邵乐平已然成为肾脏疑难罕见病“一锤定音”的人。

“感谢邵乐平主任的救命之恩，现在我的身体一切都好，已经组建了自己的小家庭。”聊城小伙刘勇(化名)用“不幸又万幸”形容巴特综合征的确诊经历。原来，在姐夫的帮助下，刘勇从老家来到青岛工作。初来乍到，他的身体有些吃不消，出现了乏力、胸闷、多尿等症状，每天要喝掉 10 升水。“姐夫让我别工作了，先适应适应，但是症状仍然没有得到缓解。”在家人的陪伴下，刘勇先后前往呼吸科、心内科治疗，都没有找到原因，还一度怀疑为甲亢。来到市立医院东院肾内科就诊时，邵乐平在检查结果中看到了“低血钾性碱中毒”，又结合实际详细询问了病史。“邵主任问我是不是早产儿，母亲怀我时是不是羊水过多，记事起是不是还尿床，当时我姐姐陪着我，她觉得太不可思议了，邵主任的这些问题都问到了点子上。”刘勇告诉记者，他的身体一直很瘦弱，成年后身高 1.72 米，但体重从没超过 50 公斤，属于怎么吃都不胖的体质。综合刘勇的情况，邵乐平认为其患有巴特综合征。通过基因检测，最终确诊为巴特综合征 II 型。巴特综合征是一组罕见的遗传性肾小管疾病，其特征是盐在肾脏髓袢升支粗段和远曲小管的重吸收障碍，发病率仅为百万分之一。基因突变导致肾脏不能正常回收水和电解质，从而造成电解质紊乱和多饮多尿疾病。面对突如其来的罕见病，刘勇和家人有些不知所措。在邵乐平的心理疏导下，他们接受了个性化治疗方案，慢慢重新振作起来。“在邵主任的帮助下，我每天仅需服用三分之一片的消炎痛，饮水量和尿量就已恢复到普通人水平，身体状况和过去有了很大的改观。”刘勇笑言，通过积极治疗，现在身体正处于和巴特综合征“和平共处”的时期。

找准维度切入罕见病

讨论临床病例、查阅文献、寻找信息、复盘病例、锁定病因……在邵乐平的带领下，肾内科团队已形成了一套识别疑难罕见病的成熟打法。在日常工作中，他更是经常鼓励团队成员，为了患者得到及时、准确的治疗，要勇于打破常规的思维。在确诊国内首例常染色显性遗传性远端肾小管酸中毒时，正是另辟蹊径的巧思，帮助邵乐平给出患者正确答案。当时患者因肾钙沉积被误诊为髓质海绵肾，是邵乐平在询问病史时，无意中了解到其一半的家庭成员都有相关症状且身材较为矮小后，怀疑其患有罕见的常染色显性遗传性远端肾小管酸中毒。通过基因检测，证实为常染色显性遗传性远端肾小管酸中毒，该患者为国内首位确诊者。在确诊国内第一例非结晶型轻链近端肾小管病时，邵乐平同样是关注到了容易被忽视的轻链含量。基于丰富的临床经验和庞大的文献数据支撑，他一步步抽丝剥茧，发现患者的骨髓浆细胞分泌的轻链沉积在肾小管，从而导致的急性肾衰。对症治疗后，患者症状得以缓解。

一个疾病的确诊过程是环环相扣的，是一连串循证、佐证的过程，这也是邵乐平从学生时代便养成的一种思维习惯。“从上学读书时开始，我在学习一项理论时，必须要知道这套理论是怎么来的，背后的逻辑关系要有足够的说服力才行。”这种学生生涯养成的执拗、思辨的精神，陪伴着邵乐平攻读了上海交通大学博士学位，后师从上海瑞金医院肾病科教授、法国科学院院士陈楠，并在市立医院潜心研究肾脏罕见病和疑难杂症。

改变恐慌从认知开始

“曾经有一位来自江西赣州的患者专程来青岛找到我，问我确诊了 Gitelman 综合征后还有没有救，我告诉他，你会活得很久，要保持正常的心态去好好生活。”邵乐平以 Gitelman 综合征为例，只要通过药物治疗维持身体中钾和镁的稳定，一般不会出现突然的心率失常等严重威胁生命的情况，因此对待疑难罕见病时，医生除了要治病还要注重患者的心理建设。人类在面对未知时常感到恐慌，而克服恐慌的最好办法就是去探索未知。“我们每个人都是独一无二的存在，细究起来，大家都有各种各样的基因缺陷。”邵乐平认为，看似症状相同的高血压、糖尿病等患者，其真正的发病机制各有不同，这也正是医学发展的不竭动力之一，通过不断地升维思考探寻疾病的真相，从而更加精准地降维打击，有效治疗疾病。

如今，邵乐平带领着肾内科团队继续保持着肾脏疑难罕见病领域和肾小管疾病诊治研究方面的优势和领先地位，并积极推进科研项目研究，在行业内发出掷地有声的“市立声音”，致力于打造国内罕见性肾病和遗传性肾小管疾病诊疗中心。与此同时，邵乐平还在积极开展反义寡核苷酸治疗单基因病等领域的科学研究，致力于侦破疑难罕见病的密钥，帮助患者摆脱疾病的困扰，重新拥抱向上的生活。 观海新闻/青岛晚报 记者 于波 实习生 许伊婷

名医档案

邵乐平



从事原发性肾小管疾病以及电解质和酸碱平衡紊乱的诊治研究。国内首次诊断并报道常染色显性遗传性远端肾小管酸中毒(RTA)、常染色体隐性遗传性远端 RTA、3 型原发性高草酸尿症、假性醛固酮减少症 2E 型、成人果糖 1,6-二磷酸酶缺陷以及家族性低血镁高尿钙肾钙质沉积症等多种疾病，病人来自全国 20 多个省、直辖市或自治区。国内最早成立了肾脏罕见病网站(www.kidneygenetics.cn)。以首位获山东省科技进步奖二等奖 2 项；发表论文 100 余篇，以首位或通讯作者发表 SCI 收录论文 40 余篇，SCI 收录论文影响因子累计约 200 分，他引 20 余次；主持国家自然科学基金面上项目 3 项和省优秀中青年科学家科研奖励基金 1 项。



邵乐平为患者检查身体状况。(资料图)

一次被“扳回”的诊断

“人类对疾病的认识都是从疑难罕见病开始的，现在的常见病在最初也是作为疑难罕见病被人类所认知的。”说话干脆、立场鲜明、逻辑缜密的邵乐平深耕肾内科专业多年，一直在与各种疑难罕见病做“斗争”，身上总有一股“霸得蛮”的劲头。在他诊断的疑难罕见病中，有一大部分是从常见病里“捡来”的。“如果医生在看诊过程中，没有寻根究底的精神，可能会把遇见的所有疾病诊断为常见病，而让真正的‘凶手’从眼皮子底下溜走。”邵乐平还记得，在一次 Gitelman 综合征(家族性低钾低镁血症)的诊断中，他决心走出“舒适区”，向疾病的发病机制等更深层次问题着手，寻找困扰患者的正确答案。

肾小管酸中毒是肾内科的常见病。然而，一份肾小管酸中毒的诊断报告却引起了邵乐平的关注。当时他还在求学阶段，遇到了一位瘫痪的低钾血症患者，尿液检测显示，大量排碱却没有明显酸中毒表现。如果仅以代谢性酸碱平衡紊乱，尿里不断排碱，诊断患者为肾小管酸中毒，“证据链”存在明显的缺失和不足。结合电解质和酸碱平衡紊乱的诊治研究，邵乐平提出大胆质疑，并认为患者并非肾小管酸中毒，而是 Gitelman 综合征。患者入院后，起初按照肾小管酸中毒的诊断进行治疗，全身无力、肌肉酸痛、手足麻木等症状并未出现好转。在邵乐平的坚持不懈下，患者又进行了血检等检查，这才一步步揪出幕后的真正“元凶”——Gitelman 综合征，在国际上首次尝试解释了 Gitelman 综合征患者持续碱性尿仍然碱中毒的内在机制。Gitelman 综合征(Gitelman syndrome, GS)是一种由肾脏远曲小管钠氯协同转运蛋白(NCC)功能障碍所致原发性失盐性疾病，是一种常染色体隐性遗传病。Gitelman 综合征患病率约为 1/4 万~1/4 千，由于容易被漏诊或误诊，很难确定一般人群中此