

血液灌流联合 CVVHDF 治疗产气荚膜梭菌血流感染致严重脓毒症——附 1 例报告

亢翠翠 吴铁军 张丽娜 田锁臣 田辉 邹秀丽

作者单位: 252000 山东聊城, 聊城市人民医院重症医学科

通信作者: 吴铁军, Email: tiejunwu@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.026

【摘要】 目的 采用血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)救治 1 例产气荚膜梭菌血流感染合并多器官功能衰竭(MOF)患者, 报告该患者的救治过程、HP 及 CVVHDF 实施方案等, 探讨 HP 联合 CVVHDF 在治疗中发挥的作用。**方法** 聊城市人民医院 2021 年 5 月 6 日收治 1 例产气荚膜梭菌血流感染合并 MOF 的患者, 诊断明确后给予 HP 联合 CVVHDF 治疗, 连续治疗 3 次, 监测患者治疗前后的感染指标及器官功能指标。**结果** 患者为 46 岁男性, 因“发热 3 d, 意识不清 10 h”入院, 经查体、血常规、颅脑、胸部、腹部 CT、心脏超声等检查, 诊断为脓毒症、MOF、肺部感染、脑梗死、膀胱炎。给予扩容补液, 血培养连续 3 次报告厌氧瓶阳性, 检出产气荚膜梭菌; 给予抗感染、血液净化联合 HP、免疫调理、营养支持、康复锻炼、隔离防护等治疗措施。通过 HP 联合 CVVHDF 治疗, 患者的感染指标及器官功能指标均明显好转, 最终于 6 月 28 日康复出院。**结论** HP 联合 CVVHDF 方法在该患者的治疗中效果确切, 值得临床推广应用, 进一步研究其在大宗病例资料中的作用。

【关键词】 血液灌流; 连续性静脉-静脉血液透析滤过; 产气荚膜梭菌; 脓毒症

Hemoperfusion combined with continuous veno venous hemodiafiltration in *Clostridium perfringens* bloodstream infection caused severe sepsis: one case report

Kang Cuicui, Wu Tiejun, Zhang Lina, Tian Suochen, Tian Hui, Zou Xiuli. Department of Critical Care Medicine, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: Wu Tiejun, Email: tiejunwu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To report the treatment process and implementation plans of hemoperfusion (HP) combined with continuous veno venous hemodiafiltration (CVVHDF) for a patient with *Clostridium perfringens* caused bloodstream infection and multiple organ failure (MOF), so as to explore the role of HP combined with CVVHDF in the treatment of the patient. **Methods** A patient with *Clostridium perfringens* caused bloodstream infection combined with MOF was admitted to Liaocheng People's Hospital on May 6, 2021. The patient was given HP combined with CVVHDF for three times after a clear diagnosis. The infectious indexes and organ function indicators of the patients were monitored before and after treatment. **Results** The patient was 46-year-old male, who was admitted to the hospital due to "fever for 3 days and unconsciousness for 10 hours". He was diagnosed as sepsis, MOF, pulmonary infection, cerebral infarction and cystitis after physical examination, routine blood test, CT of the skull, chest, and abdomen, and cardiac ultrasound. On the treatment, expansion fluid rehydration was given, blood culture was positive for three consecutive times, *Clostridium perfringens* was detected by 100%. At the same time, the patient was given anti-infection treatment, blood purification combined with HP, immune conditioning, nutritional support, rehabilitation exercise, isolation and protection and other treatment measures. The infection indexes and organ function indexes of the patient were improved significantly by HP combined with CVVHDF treatment, and the patient was discharged on June 28. **Conclusion** The treatment of HP combined with CVVHDF in this patient is accurate and deserved, and the role in the bulk case data requires further investigation.

【Key words】 Hemoperfusion; Continuous veno venous hemodiafiltration; *Clostridium perfringens*; Sepsis

产气荚膜梭菌是一种革兰阳性(Gram positive, G⁺)厌氧粗大杆菌, 广泛存在于土壤以及人和动物的肠道与粪便中^[1], 属于条件致病菌。产气荚膜梭

菌导致血流感染极为罕见, 约占血流感染发病原因的 0.017%^[2], 主要途径为经肠道入血, 多发生在一些免疫力低下、控制不良的糖尿病、恶性肿瘤以及

恶性肿瘤放化疗后的患者中^[3-4],一旦发病,常快速导致多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF),病死率高达 70%~100%^[5]。目前针对血流感染的治疗手段主要是尽早应用敏感抗菌药物,维持循环及器官功能。连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno venous hemodiafiltration, CVVHDF)是治疗脓毒症的一种有效方法,能够及时清除机体内源性有毒物质,调节免疫功能,改善炎症反应^[6]。血液灌流(hemoperfusion, HP)是利用灌流器的吸附能力清除患者体内的炎症反应物质,能降低炎症因子水平及炎症反应的严重程度,从而改善血流动力学。但 HP 无法维持内环境稳定,常与血液滤过技术联合应用,最大程度清除体内毒素,抑制全身炎症反应,维持内环境稳定。聊城市人民医院收治 1 例重症产气荚膜梭菌致血流感染合并 MOF 患者,采用 HP 联合 CVVHDF 治疗取得较好效果,现报告如下。

1 病例资料

1.1 基本资料 患者男性,46 岁,因“发热 3 d,意识不清 10 h”于 2021 年 5 月 6 日入院。患者 3 d 前无明显诱因出现发热症状,体温最高 38.5℃,未予治疗,10 h 前被家人发现意识不清。患者有智力障碍,既往有糖尿病史、尿频病史半年余。

1.2 入院查体 体温(temperature, T)39.5℃,心率(heart rate, HR)115 次/min,血压(blood pressure, BP)133/71 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),呼吸频率(respiratory rate, RR)35 次/min。患者意识不清,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)5 分;双瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏;病理反射未引出。患者自主呼吸急促,吸氧状态下脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)0.93;双肺呼吸音粗,可闻及湿性啰音;心律齐;腹胀,肠鸣音弱;双前臂有散在出血点及瘀斑,口腔及鼻腔可见血性液体流出。

1.3 血常规及生化指标 白细胞计数(white blood cell count, WBC)13.95×10⁹/L,血红蛋白(hemoglobin, Hb)73 g/L,血小板计数(platelet count, PLT)134×10⁹/L,中性粒细胞比例(neutrophils ratio, NEU%)95.80%。丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)25 U/L,天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)36 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBil)8 μmol/L,白蛋白(albumin, ALB)41 g/L,肌酐(creatinine, Cr)1 228.9 μmol/L,血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)76.58 mmol/L, K⁺ 4.63 mmol/L, Na⁺ 131.2 mmol/L, Ca²⁺

1.26 mmol/L,肌酸激酶(creatine kinase, CK)553 U/L。

1.4 即时检验(point-of-care testing, POCT) pH 值 6.93,血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PCO₂)15.5 mmHg,血氧分压(partial pressure of oxygen, PO₂)78 mmHg,血糖(blood glucose, GLU)8.8 mmol/L,剩余碱(base excess, BE)-26.3 mmol/L,血乳酸(lactic acid, Lac)1.4 mmol/L。N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)25 500 ng/L,心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)0.037 mg/L,降钙素原(procalcitonin, PCT)8.7 μg/L。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)0.064。

1.5 其他检查 颅脑、胸部、腹部 CT:多发脑梗死,双肺炎,膀胱炎,双肾积水,输尿管扩张。心脏超声:左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)0.60,肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)37 mmHg,右心房大,心肌节段性运动不良。诊断为脓毒症、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS; 中枢、呼吸、循环、肾脏、胰腺)、肺部感染、脑梗死、膀胱炎、智障。给予呼吸机辅助呼吸(A/C 模式),按照脓毒血症“3 h 集束化治疗”,给予扩容补液,留取血液及痰液进行细菌培养,结果双侧双瓶血培养连续 3 次厌氧瓶报阳(产气荚膜梭菌 100%)、给予哌拉西林/他唑巴坦 3.375 g 抗感染治疗,静脉滴注,每 6 h 1 次,同时给予血液净化+HP、免疫调理、营养支持、康复锻炼、隔离防护等治疗。

1.6 HP 及 CVVHDF 的实施

1.6.1 仪器与试剂 德国 multiFiltrate 急性透析和体外血液治疗机购自费森尤斯医药用品(上海)有限公司,采用配套血液净化管道、12F 双腔中心静脉导管、健帆 HA380 血液灌流器、AV600 血液过滤器,置换液采用成都青山利康药业有限公司生产的血液滤过置换基础液。

1.6.2 治疗过程 规范无菌操作下,行右侧股静脉置管,置管后按照“6s”方案检测管道通畅情况,置管完成后,封管备用。同时进行血液净化预冲工作,预冲完成后进行 HP 治疗,血液流速 150 mL/min,置换液流速 2 000 mL/h,灌流时间 2.5~4.0 h,灌流结束后,给予 CVVHDF 治疗,血液流速 150 mL/h,置换液流速 2 000 mL/h,透析液流速 1 000 mL/h,采用枸橼酸抗凝,脱水速度 100 mL/h。HP 每日 1 次,连续治疗 3 次。

1.6.3 监测指标 ① 生命体征:包括 T、HR、呼吸

机参数、BP、患者意识状态等。② 感染指标：包括 WBC、PLT、NEU%、PCT。③ 炎症介质及免疫指标：在进行第 1 次 HP 前及每次 HP 结束后，采血检测炎症介质及免疫指标，包括白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、免疫细胞(CD3、CD4、CD8)计数。④ 出血倾向及凝血功能指标：患者入院时双前臂有散在出血点，且存在口鼻出血，血液净化给予枸橼酸体外抗凝，注意检测出凝血机制。⑤ 器官功能监测：包括肾功能、肝功能及呼吸功能等。

1.7 治疗效果 经连续 3 次 HP 联合 CVVHDF 治疗，患者意识逐渐转清，T 在 36~37℃ 波动，HR 60~90 次/min，BP 约为 130/80 mmHg，NEU% 水平逐渐下降，PLT 水平逐渐升高，PCT 水平迅速下降，IL-6 水平逐渐下降，CD 细胞计数逐渐升高，凝血功能指标好转；患者口鼻未再出血，逐渐下调呼吸机参数并撤离呼吸机。治疗 1 周后，连续 2 次复查血培养结果阴性，患者转至肾内科血液透析治疗，并最终于 2021 年 6 月 28 日康复出院。该患者治疗过程中化验指标变化见表 1~4。

表 1 1 例产气荚膜梭菌致脓毒症患者治疗期间感染指标变化

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	NEU% (%)	PLT ($\times 10^9/L$)	PCT ($\mu g/L$)
5 月 6 日	4.57	90.4	93	>100.00
5 月 7 日	4.27	89.2	87	73.50
5 月 10 日	8.31	91.4	94	80.54
5 月 12 日	7.89	89.3	96	40.62
5 月 13 日	6.05	87.4	94	20.20
5 月 14 日	9.60	88.2	103	22.51
5 月 16 日	7.81	86.0	143	8.14
5 月 17 日	6.72	85.4	148	16.78
5 月 18 日	7.19	83.8	162	5.35
5 月 21 日	3.37	72.1	153	3.06
5 月 23 日	4.65	74.9	225	1.54
5 月 24 日	5.14	66.6	261	1.00
5 月 26 日	7.54	73.3	345	0.75
5 月 28 日	6.29	73.3	364	1.05

注：WBC 为白细胞计数，NEU% 为中性粒细胞比例，PLT 为血小板计数，PCT 为降钙素原

表 2 1 例产气荚膜梭菌致脓毒症患者治疗期间炎症介质及免疫细胞水平变化

日期	IL-6 (ng/L)	TNF- α ($\mu g/L$)	CD3 (个/ μL)	CD4 (个/ μL)	CD8 (个/ μL)
5 月 7 日	303.80	0.47	264	76	168
5 月 8 日	222.79	0.13	484	316	144
5 月 9 日	148.59	0.04	560	392	240
5 月 10 日	78.18	1.63	605	474	294
5 月 14 日	53.40	4.90	672	754	348
5 月 23 日	4.97	0.10	765	749	425

注：IL-6 为白细胞介素-6，TNF- α 为肿瘤坏死因子- α

表 3 1 例产气荚膜梭菌致脓毒症患者治疗期间肝肾功能指标比较

日期	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil($\mu mol/L$)	ALB(g/L)
5 月 7 日	25	47	6.9	27
5 月 9 日	29	101	8.8	25
5 月 10 日	36	107	8.6	26
5 月 14 日	15	51	13.0	23
5 月 18 日	3	36	11.4	23
5 月 21 日	3	20	9.8	23
5 月 24 日	5	24	8.5	27
5 月 26 日	5	18	8.0	29

日期	PAB(mg/L)	BUN(mmol/L)	Cr($\mu mol/L$)	CK(U/L)
5 月 7 日	226	52.74	840.8	541
5 月 9 日	190	21.06	361.8	1 990
5 月 10 日	190	24.87	454.8	1 558
5 月 14 日	169	16.30	297.8	301
5 月 18 日	171	25.95	481.3	
5 月 21 日	163	11.93	314.5	
5 月 24 日	197	20.82	488.4	
5 月 26 日	217	22.80	511.2	
5 月 28 日		12.96	330.5	

注：ALT 为丙氨酸转氨酶，AST 为天冬氨酸转氨酶，TBil 为总胆红素，ALB 为白蛋白，PAB 为前白蛋白，BUN 为血尿素氮，Cr 为肌酐，CK 为肌酸激酶；空白代表未检测

表 4 1 例产气荚膜梭菌致脓毒症患者治疗期间出凝血指标比较

日期	PT(s)	APTT(s)	INR	Fib(g/L)	D-二聚体(mg/L)
5 月 6 日	13.3	32.6	1.17	3.29	1.47
5 月 7 日	12.9	69.0	1.14	4.16	1.14
5 月 8 日	11.2	33.4	0.99	3.68	1.53
5 月 9 日	11.5	30.1	1.02	4.30	1.63
5 月 10 日	11.2	50.7	1.04	4.90	1.73
5 月 11 日	10.8	38.1	0.96	5.07	3.53
5 月 12 日	11.8	26.9	1.04	5.23	2.14
5 月 14 日	11.4	28.5	1.01	5.07	6.85
5 月 18 日	12.5	32.4	1.10	4.45	6.85
5 月 20 日	12.0	32.9	1.06	4.05	3.48
5 月 27 日	13.0	32.4	1.14	4.92	1.59

注：PT 为凝血酶时间，APPT 为活化部分凝血活酶时间，INR 为国际标准化比值，Fib 为纤维蛋白原

2 讨论

产气荚膜梭菌可产生 A、B、C、D、E 5 种毒素，并以不同组合产生高达 16 种毒素，能降解红细胞膜中的磷脂，导致其被加速破坏，同时破坏血小板，造成血小板数量减少，导致严重的机体炎症反应，实验室检查可出现炎症反应指标水平明显升高、贫血、PLT 降低、凝血功能异常等 MOF 表现^[7]。产气荚膜梭菌引起的脓毒症极为罕见，但病死率高，细菌入血后患者病情进展快，可迅速导致 MOF 甚至死亡，病死率高达 70%~100%^[8]。目前，早期有效的抗菌药物治疗可在一定程度上降低病死率，但大部分患者在抗菌药物起效前已死亡，如何改善这部分患者的预后成为目前临床亟需解决的一大难题。

HP 是清除体内炎症介质的一种有效办法, HA380 血液灌流器是用于重度脓毒症患者的一款树脂灌流器,具有较强的吸附能力,可清除血液中的炎症介质(如 IL-6、TNF- α 等),降低炎症细胞因子水平,阻断炎症因子瀑布效应,改善患者血流动力学状态,预防 MODS 发生^[9],缩短住院时间,以达到改善预后的目的。CVVHDF 是临床工作中常用的一种血液净化治疗技术,通过具有高通透性和高生物相容性的滤器清除血液中的中小分子溶质,维持水电解质和酸碱平衡以及内环境稳定,同时可以通过弥散、对流等方式清除血液中有毒代谢产物及炎症细胞因子,调节机体免疫功能,改善患者预后^[10-11]。单纯的 HP 治疗不能维持机体的内环境稳定,常与血液净化联合应用,达到快速清除血液中大、中、小分子炎症介质,维持水电解质和酸碱平衡,迅速有效缓解患者症状的目的。

本例患者入院时无外伤史,查体亦未发现皮肤黏膜破口,产气荚膜梭菌入血可能与肠道菌群移位或免疫力低下、环境感染有关。患者感染后迅速出现高热、NEU% 升高、PLT 降低、PCT 升高、炎症细胞因子表达升高、器官功能损伤等严重感染和 MOF 表现。该患者在治疗过程中尽早选用了敏感抗菌药物,留取细菌学标本,并给予 HP 联合 CVVHDF 治疗,在 3 次治疗后,患者 IL-6 由 303.8 ng/L 降低至 78.18 ng/L, PCT 由 >100.00 μ g/L 降低至 40.62 μ g/L, 患者的 T、HR、Cr、SpO₂ 以及呼吸机参数均有明显改善,最终脱机拔管,得到了有效救治。

在临床工作中,对高度怀疑存在产气荚膜梭菌感染的患者,一定要尽早留取样本进行细菌学检查,同时该类患者应单间隔离,专人护理,执行标准预防和接触隔离措施,尽量使用一次性物品及医疗器械。对非一次性用品,推荐选用含有效氯 500 ~ 1 000 mg/L 的消毒剂进行物体表面擦拭消毒,并对医疗器械遵循消毒、清洁、灭菌的方法进行消毒,可重复使用织物建议选用高压蒸汽灭菌或含氯消毒剂浸泡消毒后再清洗^[12]。患者住院过程中及出院后使用过氧化氢(H₂O₂)进行环境消毒,在终末消毒前进行空调等物品采样、培养,终末消毒后进行其他环境卫生学采样。

对于重症产气荚膜梭菌血流感染合并 MOF 的患者,除了早期应用敏感抗菌药物、控制感染源等

重症监护病房(intensive care unit, ICU)常规早期治疗外,尽早给予 HP 联合 CVVHDF 治疗,可降低炎症介质水平,改善感染指标及机体血流动力学状态,促进患者康复,值得临床推广应用,也为后续的大宗病例研究提供了证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 NAGPAL R, OGATA K, TSUJI H, et al. Sensitive quantification of *Clostridium perfringens* in human feces by quantitative real-time PCR targeting alpha-toxin and enterotoxin genes [J]. BMC Microbiol, 2015, 15: 219. DOI: 10.1186/s12866-015-0561-y.
- 2 SHINDO Y, DOBASHI Y, SAKAI T, et al. Epidemiological and pathobiological profiles of *Clostridium perfringens* infections: review of consecutive series of 33 cases over a 13-year period [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (1): 569-577.
- 3 徐春晖, 宿扬, 田志颖, 等. 恶性血液病患者合并产气荚膜梭菌血症 1 例病例报告并文献回顾 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (3): 270-272. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.019.
- 4 王培昌, 陈典典, 曹敬荣, 等. 1 例产气荚膜梭菌引起血流感染的临床和病原学分析 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15 (18): 2836-2837. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.048.
- 5 吕自兰, 付刚, 罗光丽, 等. 产气荚膜梭菌血流感染致死 1 例 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13 (19): 2843-2844. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.060.
- 6 隋晓露, 刘新华, 杨文君, 等. 不同血液净化模式治疗多器官功能衰竭犬对单核细胞功能影响的对比研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31 (12): 1148-1151. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.12.002.
- 7 COCHRANE J, BLAND L, NOBLE M. Intravascular hemolysis and septicemia due to *Clostridium perfringens* emphysematous cholecystitis and hepatic abscesses [J]. Case Rep Med, 2015, 2015: 523402. DOI: 10.1155/2015/523402.
- 8 李晓哲, 张玉芹, 石翠明, 等. 产气荚膜梭菌感染致足气性坏疽 1 例报告并文献分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (2): 120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.02.016.
- 9 冯芳, 陈宇, 陈伟, 等. 基于危险因素分层的急性肾损伤早期预警模型联合血液灌流在脓毒症患者中的应用: 一项前瞻性观察性先导性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (7): 814-818. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200326-00239.
- 10 陈妙月, 吴素玲, 薛功寿. 丙种球蛋白无反应型川崎病的临床特点和治疗分析 [J]. 中华全科医学, 2017, 15 (5): 814-816. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.026.
- 11 张蕾, 梁新华, 莫颖, 等. M-100 型血液滤过器对多器官功能障碍综合征中炎症介质的清除作用 [J]. 中国医学物理学杂志, 2017, 34 (11): 1160-1166. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2017.11.015.
- 12 王玲勉, 任爱玲, 赵成梅, 等. 一例急诊疑似气性坏疽患者手术紧急消毒处置措施 [J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34 (4): 395-396. DOI: 10.11726/j.issn.1001-7658.2017.04.036.

(收稿日期: 2022-01-28)

(本文编辑: 邵文)