

## · 病例报告 ·

体外膜氧合和连续性肾脏替代疗法组合在人感染  
H7N9 禽流感危重症救治中应用

熊号峰 郭利民 刘景院 李兴旺 张铭 李传胜 蒲琳 向攀 孙巍

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为一种体外生命支持方式,在显著改善患者氧合及通气的同时,可使肺得以“休息”,为原发病的治疗和肺的修复赢得足够的时间,已经成为严重呼吸衰竭有效的终极治疗手段。自2009年在甲型H1N1流感重症患者中应用ECMO治疗获得成功以来,ECMO联合肺保护性通气已成为病毒感染相关急性呼吸窘迫综合征早期治疗策略<sup>[1]</sup>。连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)是一种长时间,连续的体外血液净化方法,以替代受损的肾功能。ECMO治疗患者出现急性肾功能衰竭时必须联合使用CRRT,该组合疗法在人感染H7N9禽流感危重症患者的应用,国内外尚无文献报道。

本文报道北京市2014年首例人感染H7N9禽流感危重症病例的诊治经过,首次报道将ECMO和CRRT联合治疗的应用进行了探讨,旨在为本病的及时诊治提供一定的参考价值。

## 一、病例介绍

患者,男性,57岁,因“反复发热、咳嗽、咯痰2周,加重伴呼吸困难1周”于2014年1月24日03:40收入本院ICU病房。患者2014年1月5在当地活禽市场购买鸽子1只、鹅1只食用。

患者1月10日受凉后出现高热,体温最高39.4℃,伴咳嗽、咯白色痰,在某医院发热门诊查甲型流感病毒抗原检测阴性,予中成药对症治疗,无好转。于2014年1月16日入北京某医院住院治疗,体温39.3℃,血常规WBC:  $2.04 \times 10^9/L$ 、N%: 86.3%、PLT:  $91 \times 10^9/L$ , 血气分析: pH 7.47、PaO<sub>2</sub> 56 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、PaCO<sub>2</sub> 31.1 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.3 mmol/L,以“发热原因待查,1型呼吸衰竭”收入院。给予美罗培南+阿奇霉素联合抗感染。1月18日病情加重,呼吸困难并咯淡红色血痰,储氧面罩吸氧SpO<sub>2</sub>仅能达到90%。查体:双肺可闻痰鸣音、左下肺呼吸音低、右下肺湿啰音明显。血常规检查结果显示, WBC:  $4.32 \times 10^9/L$ 、N%: 88%、血气分析: pH 7.461、PaO<sub>2</sub> 56 mmHg、PaCO<sub>2</sub> 30.7 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.6 mmol/L。甲型流感筛查阴性,胸片提示多叶磨玻璃影和实变影。给予无创通气吸气道正压(inspiratory positive airway pressure,

IPAP) 10 cmH<sub>2</sub>O、呼气道正压(expiratory positive airway pressure, EPAP) 8 cmH<sub>2</sub>O, SpO<sub>2</sub>可上升至97%~98%,开始使用奥司他韦进行治疗。1月19日呼吸衰竭加重,胸片显示双肺病变进展,血氧饱和度持续低于90%。气管插管进行有创通气支持,插管后经气道涌出大量血性分泌物,有创通气条件为PC模式、f 20/min、PS 18 cmH<sub>2</sub>O、PEEP 18 cmH<sub>2</sub>O,吸氧浓度100%时血氧饱和度仍低于90%。自1月20日起分别应用甲强龙120 mg、80 mg和40 mg,患者持续高热,吸痰为粉红色泡沫痰,监测SpO<sub>2</sub>降至为76%~81%,复查胸片右肺病变加重,血气分析pH 7.18、PaO<sub>2</sub> 69.8 mmHg、PaCO<sub>2</sub> 75.8 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 27.2 mmol/L、乳酸 2.7 mmol/L,血常规检查显示。WBC:  $20.36 \times 10^9/L$ 、N%: 92.3%,肌酐244.9 μmol/L,尿素氮24.35 mmol/L。1月23日CDC回报,甲型流感病毒筛查阳性(H7N9分型)。于1月23日20:00行V-V ECMO治疗,右侧颈内静脉穿刺置管16 F,左侧股静脉为手术切口置管19 F,采用MAQUET离心泵,血流速5.3 L/min,转速4500 r/min。1月24日03:40分转入本科。

入科时颈内静脉、股静脉穿刺处中等量渗血,胃管内引出血性胃内容物。血气分析: pH 7.403, PaO<sub>2</sub> 58 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 37.9 mmHg, 血常规结果显示, WBC:  $9.08 \times 10^9/L$ , CRP: 90.07 mg/L、降钙素原: 2.6 ng/ml; 肌酐: 244.9 μmol/L, 尿素氮: 24.35 mmol/L, 白蛋白: 29.7 g/L。胸片提示: 双肺感染性病变,部分肺实变。入院继续呼吸机、ECMO支持治疗,ECMO转速4 500 r/min、流量5.8~6.0 L/min,呼吸机条件: BiPAP、FiO<sub>2</sub> 为50%、PEEP 20 mmHg、PC 32 mmHg、潮气量180~200 ml;持续泵入去甲肾上腺素12~40 μg/min维持血压;帕拉米韦600 mg, 1次/d,抗病毒;外院报告颈静脉导管血和外周血培养为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,予以万古霉素抗感染治疗,联合使用头孢哌酮舒巴坦。半乳甘露聚糖抗原检测为1.187、阳性,加用伏立康唑抗真菌治疗。入院后患者尿量少,不足30 ml/h,同时肌酐增加至267 μmol/L,存在急性肾功能损伤,行左侧股静脉置管,开始持续床旁血液透析滤过治疗。1月27日凌晨03:00,患者气道再次出血并排黑便800 ml,监测活化凝血时间(activated clotting time, ACT)大于300 s,停止肝素抗凝,并给予输血以及对症治疗。1月28日患者气道出血停止,未见消化道出血。胸部X线提示双上肺透过度稍好转,胸腔积液。1月29日行右侧胸腔穿刺,引流出血性胸水1 200 ml,血压一过性下降。1月29日

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.025

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项(No.2012ZX10004301-002); 首都医科大学 重大传染病防治协同创新中心资助项目

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院 ICU

通讯作者: 刘景院, Email: dtyyicu@outlook.com; 郭利民,

Email: glmdoctor@sohu.com

11:00, 患者 ECMO 血流量突然下降, 由 6 L/min 降至 1 L/min, 氧合迅速恶化。查看动脉回路管壁塌陷, 调低 ECMO 转速后血流恢复, 脉搏血氧饱和度上升至 95%, 氧合器未见凝血。但患者血压进行性下降, 血色素较前下降 2 g/dl, 腹部超声可见腹腔积液, 诊断性穿刺提示为暗红色不凝血。凝血功能: 凝血酶原活动度 35%, 部分激活的凝血活酶时间为 51 s, D-二聚体明显升高, 血小板计数为  $67 \times 10^9/L$ , ACT 为 164 s。考虑 DIC 和多部位出血(气道、胸腔、消化道和腹腔)。停止肝素抗凝, 扩容及补充血制品。其后患者生命体征进行性恶化, 去甲肾上腺素用至极量, 血压难以维持。至 1 月 29 日 18:15 监护提示无心电反应, 宣布临床死亡。

## 二、讨论

ECMO 有强而有力的心肺支持功能, 但无血液净化作用, 而 CRRT 有强大的血液净化功能, 却无直接的心肺支持作用。将 ECMO 与 CRRT 技术联合起来在抢救多器官功能衰竭可起到不可替代的功效, 名副其实的称其为体外循环生命支持系统(extracorporeal life support system, ECLS)<sup>[2]</sup>。

2009 年甲型 H1N1 流感流行期间, 国内使用了 ECMO 治疗重症 ARDS, 取得了一定的效果<sup>[3-5]</sup>。在英国、新西兰、澳大利亚等地区取得较大的成功<sup>[1, 6-8]</sup>。国内外研究表明, 应用 ECMO 可使 3 ~ 5 L/min 的静脉血在体外完成氧合和二氧化碳的清除, 显著改善通气及氧合状况; 降低吸氧浓度、气道压力和潮气量, 使肺脏充分休息, 为治疗原发病争取足够的时间<sup>[1, 6-8]</sup>。学术界普遍认为如果原发病具有可逆性, 在常规治疗方式难以改善通气和氧合时, 应尽早应用。本院 2009 年甲型 H1N1 流感流行期间, ECMO 治疗成功率达到 50%, 使用的标准是: 当呼吸机吸氧浓度大于 70%、PEEP 大于 15 cmH<sub>2</sub>O 的条件下, 动脉血氧分压小于 60 mmHg 时, 即可考虑应用 ECMO。本科室治疗体会越早应用 ECMO, 则越早纠正顽固的低氧血症, 改善氧供, 提高全身氧输送, 维持组织灌注, 同时避免长时间应用过高的机械通气条件对肺脏造成的损害。

在 2013 年人感染 H7N9 禽流感流行期间, 已经有 ECMO 应用的个案报道, 部分病例治疗较为成功, 但目前尚无 ECMO 应用于 H7N9 禽流感大样本的前瞻性或者回顾性研究的报道<sup>[9-11]</sup>。本例患者经机械通气后, 氧合无明显改善, 在有创机械通气 120 h 后, 最终在转入本院前使用 ECMO 治疗维持氧合, 属晚期 ECMO 介入病例。

急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)可能是原发病导致严重脓毒症的一部分, 亦可能与 ECMO 治疗有关。其发生的原因主要是 ECMO 期间低血压、低血容量以及肾脏灌注不足; 血液破坏、溶血、游离血红蛋白增多堵塞肾小管也可导致肾脏损伤<sup>[12]</sup>。连续性肾脏替代治疗(CRRT)是一种连续性血液净化疗法, 可以持续稳定地清除代谢毒素, 纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱, 同时可以改善营养。国内外已经有将 ECMO 和 CRRT 联合应用于心脏移植、婴幼儿疾病治疗的报道, 取得了良

好的效果。根据体外生命支持组织的数据, 在 13 000 例接受 ECMO 治疗的新生儿中, 有 24% 的患者有短暂的肾功能不全或需要进行 CRRT 治疗<sup>[12]</sup>。李红玲等<sup>[13]</sup>报道的 ECMO 联合 CRRT 治疗心脏移植术后患者取得成功; 2007 年 Cavagnaro 等<sup>[14]</sup>发表的一项回顾性研究中, 两年间共计 12 例婴幼儿使用 ECMO 治疗, 其中 6 例患者进行 CRRT 治疗, 进行 CRRT 的主要原因是液体负荷增加和进行性氮质血症, 生存率为 83%, 所有患者肾功能均恢复正常。2012 年 Shetty 等<sup>[14]</sup>成功将 ECMO 和 CRRT 联合应用于重症甲型 H1N1 流感患者的治疗中。

本例人感染 H7N9 禽流感患者在行 ECMO 治疗前肾功能正常, 转入本院后化验检查即存在肾功能损伤, AKI 2 级, 为急性肾功能损伤, 经扩容、提高血压及利尿治疗无效, 考虑为严重感染及 ECMO 并发症所诱发。为维持内环境稳定, 在 ECMO 治疗过程中, 联合进行了 CRRT 治疗。治疗中, 患者内环境稳定, 液体平衡可随时调整, 肌酐稳定下降。

ECMO 与 CRRT 的组合方式基本有 3 种: 其一, ECMO 回路 with CRRT 回路并联, 即在 ECMO 回路上, 分出 1 条支路(血流量 200 ~ 250 ml/min)与 CRRT 回路并联; 第二种是在 CRRT 回路串联 1 个氧合器(在滤过器之后), 这时只能与 CRRT 回路共享 1 个血流量。其三, 可于 ECMO 管路之外单独建立血管通路<sup>[2, 12]</sup>。2009 年 Santiago 等<sup>[15]</sup>对 CRRT 机与 ECMO 联接方式的疗效和安全性进行了评价, 作者将 CRRT 机入口管线连接在离心泵后, 出口管线连在氧合器之前, 滤器的平均寿命约为 138 h。

针对本例患者, 考虑到 CRRT 管路可能发生的凝血、溶血对于 ECMO 的影响、操作的熟练程度以及 ECMO 运行管理等综合因素, 本科采用了第三种方法, 即在 ECMO 管路之外, 另行建立血管通路进行 CRRT 治疗。因 ECMO 治疗全身化肝素抗凝, 初期 CRRT 未附加肝素抗凝, 因患者有活动性出血, ACT 维持在 130 ~ 160 之间时, APTT 仅为 40 s 左右, 较易发生滤器凝血(19 h), 考虑与 CRRT 血流量偏小有关。其后, 本科室采用枸橼酸钠局部抗凝, CRRT 过程中滤器最长寿命可达 46 h, 减少了中断 CRRT 治疗对患者病情的影响。

ECMO 治疗期间有诸多并发症, 包括机械并发症和患者并发症。机械并发症主要包括氧合器故障、管道破裂以及驱动泵失灵; 患者并发症主要是出血、溶血、感染、神经系统并发症以及肾脏损伤等。此例患者最主要的并发症是出血。先后出现导管植入部位、气道、消化道、胸腔、腹腔等部位的出血。文献建议存在活动性出血时, ACT 应控制在 140 ~ 160 s<sup>[16]</sup>。在该患者观察到 ACT < 160 s 时即发生出血或原有出血加剧, 当 ACT < 160 s 时出血中止或明显减轻。由此可见, 如何对 ECMO 治疗期间根据 ACT 监测, 掌控肝素剂量以及剂量增减幅度, 评估和把握出凝血的平衡点, 是 ECMO 治疗成功的关键。这尚需在临床工作中进一步摸索。另外, 在本例患者治疗中, 还存在泵流速不足的问题, 考虑与原有

设置流速过高(6 L/min); CRRT 血液分流; 血容量不足导致心排量不能满足 ECMO 血流需要等因素有关。

目前, 人感染 H7N9 禽流感如此高的病死率, 向我们提出严峻的挑战。如果更好地将强大的心肺支持功能(ECMO)和净化功能(CRRT)的技术组合在一起治疗危重症患者, 值得进行深入的研究。

### 参考文献

- 1 Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1)[J]. JAMA, 2011, 306(15):1659-1668.
- 2 王质刚. 体外氧合疗法和连续性肾脏替代治疗组合在多脏器衰竭和脓毒症中应用[J]. 中国血液净化, 2012, 11(12):639-641, 645.
- 3 詹庆元, 孙兵, 童朝晖, 等. 体外膜式氧合治疗新型甲型H1N1流感所致重症急性呼吸窘迫综合征患者的临床分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(46):3262-3266.
- 4 熊号峰, 郭利民, 李兴旺, 等. 妊娠合并甲型H1N1流感危重症临床特点分析[J]. 传染病信息, 2010, 23(2):104-107.
- 5 熊号峰, 郭利民, 李兴旺, 等. 体外膜氧合治疗甲型H1N1流感危重症合并呼吸衰竭4例临床疗效观察[J]. 中国血液净化, 2010, 9(6):298-301.
- 6 Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(12):2105-2114.
- 7 Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 374(9698):1351-1363.
- 8 Webb SA, Seppelt IM. Pandemic (H1N1) 2009 influenza ("swine flu") in Australian and New Zealand intensive care[J]. Crit Care Resusc, 2009, 11(3):170-172.
- 9 方晓虹. 1例H7N9型禽流感致急重症病毒性肺炎病人体外膜肺氧合成功撤机后的护理[J]. 全科护理, 2013, 11(28):2686-2687.
- 10 王微微, 高春华. 1例重症人感染H7N9患者气道大出血的抢救护理体会[J]. 医学美学美容(中旬刊), 2013, 22(7):114-115, 116.
- 11 王新丽. ECMO救治人感染H7N9禽流感患者的护理[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(25):44-45.
- 12 龙村主编. ECMO手册. 北京: 人民卫生出版社, 2007:129, 265-266.
- 13 李红玲, 鲁承玉, 吴冬梅, 等. 体外膜肺氧合及连续肾脏替代疗法治疗心脏移植术后病人的护理[J]. 护理研究, 2012, 26(2):189-190.
- 14 Shetty AK, Ross GA, Pranikoff T et al. Oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza pneumonia during therapy in a renal transplant recipient[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(5):E153-E157.
- 15 Santiago MJ, Sanchez A, Lopez-Herce J, et al. The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation[J]. Kidney Int, 2009, 76(12):1289-1292.
- 16 黑飞龙, 龙村, 于坤. 体外膜肺氧合并发症研究[J]. 中国体外循环杂志, 2005, 3(4):243-245.

(收稿日期: 2013-02-02)

(本文编辑: 孙荣华)

熊号峰, 郭利民, 刘景院, 等. 体外膜氧合和连续性肾脏替代疗法组合在人感染H7N9禽流感危重症救治中应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 95-97.