

· 病例报告 ·

一例人感染H7N9禽流感危重症合并重症伪膜性肠炎患者的救治

熊号峰¹ 刘景院¹ 郭利民¹ 李兴旺² 李传胜¹ 蒲琳¹ 向攀¹ 张铭¹

人感染H7N9禽流感是一种严重的新发急性呼吸道传染病,自2013年2月以来,在我国多地出现散发病例。人感染H7N9禽流感重症病例主要表现为病毒性肺炎合并急性呼吸窘迫综合征,常并发细菌感染和多器官功能障碍。伪膜性肠炎是由艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)感染引起的特殊肠炎,通常发生在免疫低下和接受广谱抗菌药物治疗的患者,表现为大量腹泻甚至死亡^[1]。近年来,艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的患病率较前上升,病情较前更为严重,已成为重要的院内感染性疾病^[2]。本文报道一例人感染H7N9禽流感危重症病例,在救治过程中出现了重症伪膜性肠炎,经治疗后痊愈出院,旨在为本病的诊治提供参考。

一、病例介绍

患者,男性,73岁,主因“发热伴咳嗽、咯痰1周,加重伴喘憋2 d”于2014年2月5日收入院。患者长期从事屠宰活禽类及贩卖活禽工作。既往冠心病病史两年。于2014年1月29日受凉后出现发热,体温最高达38.3℃,伴有咳嗽、咯黄白色黏痰,伴间断痰中带血,每日5~6次。1月30日到某医院就诊,咽拭检测甲型流感病毒抗原阴性,胸部CT提示慢性支气管炎合并感染、两肺小气道病变、心脏扩大,血常规结果显示:WBC $7.91 \times 10^9/L$ 、N 75.71%、HB 156 g/L、PLT $141 \times 10^9/L$,动脉血气分析:pH 7.443、PaCO₂ 33.3 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、PaO₂ 68 mmHg、SaO₂ 94.3%、HCO₃⁻ 23.9 mmol/L,血液CRP 5.9 mg/L。静脉输注头孢呋辛、左氧氟沙星抗感染治疗3 d,症状未改善,于2月2日更换为莫西沙星抗感染。2月3日仍发热、血痰增多,并出现呼吸困难、不能平卧。2月5日复查血常规:WBC $2.02 \times 10^9/L$ 、N 81.11%,动脉血气分析:pH 7.455、PaO₂ 57.6 mmHg、SaO₂ 88.8%、PaCO₂ 35.4 mmHg,便潜血阳性,咽拭甲型流感病毒抗原为弱阳性,胸部CT提示双肺病灶较

前明显进展。患者呼吸困难持续加重,无创呼吸机支持,加用亚胺培南西司他丁钠加强抗感染,口服奥司他韦抗流感病毒。2014年2月5日北京市CDC H7N9禽流感病毒核酸检测阳性,以人感染H7N9疑似病例转入本院。入院查体:双肺闻及大量湿啰音。

二、诊断

入本院后诊断为:①人感染H7N9禽流感可能性大;②肺炎;③急性呼吸窘迫综合征(重度);④感染性休克;⑤应激性溃疡伴出血;⑥冠心病、心功能不全。

三、治疗

入院后给予奥司他韦抗病毒、舒普深抗感染,立即气管插管和呼吸机支持,给予丙泊酚、罗库溴铵等充分镇静及肌松,去甲肾上腺素泵入升压。北京市CDC检测H7N9核酸阳性,确诊人感染H7N9禽流感。病程中出现继发肺部细菌和曲霉菌感染、急性肾功能衰竭、急性冠脉综合征和恶性心律失常,经过抗感染、连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、电复律等疗法,2周后肺部感染、循环状况和呼吸衰竭逐渐好转。

治疗过程中,自2014年2月20日开始大便次数增加,约6次/d稀便,便涂片球杆比10:1,口服万古霉素、肠道益生菌制剂均无效。予以婴儿粪便灌肠,酵素鼻饲调节肠道菌群,仍无效,大便次数增加至12次/d,水样便,总量增加至3 500 ml/d。2014年3月20日加用替硝唑0.8 g、1次/d,静脉输注,大便仍无好转,出现腹痛和血便。3月24日停用替硝唑加用万古霉素0.5 g、1次/6 h鼻饲及0.5 g/6 h灌肠。2014年3月27日大便总量达到4 500 ml/d,化验梭状芽孢杆菌毒素阴性,肠镜检查见横结肠、降结肠和乙状结肠黏膜充血水肿、糜烂、点状溃疡渗血,间断白色物覆盖,有剥脱改变,乙状结肠和直肠黏膜尚光滑,符合伪膜性肠炎(图1)。

继续万古霉素鼻饲和灌肠治疗1周后,大便总量逐渐减少至约2 000 ml。4月7日开始加用稀释百普力鼻饲,便为稀便,粪质较前增多。经上述治疗后,患者大便次数逐渐减少,性状逐渐变为黄色稀便,腹痛消失,伪膜性肠炎得到治愈。其后患者病情明显好转,持续无发热,血象正常,肾功能恢复,停止CRRT和呼吸机,至2014年5月22日拔除气切套管。逐

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.031

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(No.3500-11431502)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院危重症内科¹、感染病科国家临床重点专科²

通讯作者:李兴旺, Email: dtxw@163.com

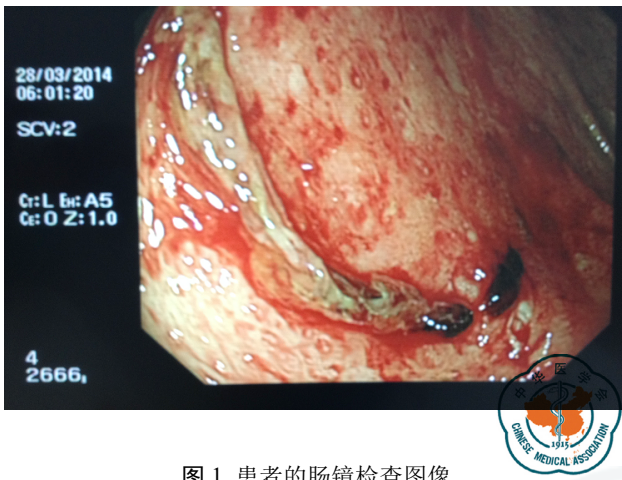


图1 患者的肠镜检查图像

渐增加肠内营养,至2014年6月1日过度为完全经口进食,患者于2014年6月6日痊愈出院。

讨论 人感染H7N9禽流感危重症患者常合并重症肺炎,常可合并急性呼吸窘迫综合征、感染性休克,甚至多器官功能衰竭^[3]。在H7N9禽流感病毒重症肺炎病程中,常继发细菌性或者真菌性肺炎,并接受抗菌药物治疗。在2013年我国流行期间,浙江大学报道的一组111例的病例中,79例(占71.2%)患者合并中度-重度的ARDS,65例(占58.6%)需要进行机械通气,31例(占27.9%)分离到细菌,87例(占79%)接受抗菌药物治疗,3例死于继发细菌感染或者真菌感染^[4]。

艰难梭菌是一种革兰阳性的厌氧芽孢杆菌,其产生的肠毒素可抑制肠蠕动和肠黏膜上皮损伤,目前认为其是伪膜性肠炎和其他抗菌药物相关腹泻的主要病因。抗菌药物导致艰难梭菌感染的可能机制主要包括两个方面:首先,抗菌药物扰乱了结肠正常菌群,为艰难梭菌繁殖和产生毒素提供了条件。在一些CDI患者中,例如在CDI患者中发现缺乏拟杆菌属(正常结肠菌群占优势的菌群),但在症状控制后,菌群重新恢复正常^[5];另外,对克林霉素或氟喹诺酮类抗菌药物耐药的艰难梭菌的出现在疾病中起到重要的作用,可导致毒力增强^[6-7]。容易诱导CDI的常见抗菌药物有氟喹诺酮类抗菌药物、克林霉素、广谱的青霉素和头孢类抗菌药物^[8-9],然而任何抗菌药物都可能导致艰难梭菌定植,包括用于治疗艰难梭菌感染的甲硝唑和万古霉素^[10]。使用广谱抗菌药物和长期治疗,都可能增加CDI的发病率^[11]。

本例患者病程中出现呼吸衰竭、感染性休克和恶性心律失常,均可以造成肠道缺血和缺氧,容易发生肠道病变。在H7N9病毒性肺炎基础上合并严重细菌性和真菌性肺炎,使用了多种广谱抗菌药物,并且使用时间较长,病程中出现严重腹泻、血便、中毒性鼓肠,肠镜所见为典型伪膜性肠炎,虽然梭状芽孢杆

菌毒素检测阴性,但综合分析仍可认为是CDI引起的重症伪膜性肠炎。经过万古霉素口服、甲硝唑静脉滴注、万古霉素灌肠、补充益生菌和酵素、粪菌移植等治疗,大便量逐渐减少,逐渐加用全要素饮食,伪膜性肠炎方得到控制,病情才趋向稳定。

关于重症CDI的定义和判断标准尚未达成一致意见^[12-13]。美国2013年艰难梭菌感染治疗指南将重症CDI的定义白细胞增多 $> 35\,000\text{ cells/mm}^3$ 、发热、低血压、精神状态改变、血清乳酸水平增高 $> 2.2\text{ mmol/L}$ 、终末器官功能衰竭或进入ICU^[14]。

美国和欧洲关于艰难梭菌感染的治疗指南,均推荐将口服万古霉素作为重症患者的一线治疗^[15-16]。重症患者口服万古霉素125 mg、1次/6 h,症状无改善者剂量增加至500 mg、1次/6 h。对于合并肠梗阻的患者,推荐加用静脉甲硝唑500 mg、1次/8 h^[17]。标准疗程为10~14 d,但对于重症CDI,疗程需要依据治疗反应进行调整,可增加1周的疗程。对于无法耐受口服制剂、巨结肠或者肠梗阻的患者,万古霉素500 mg加入100 ml生理盐水,1次/6 h灌肠可能有效^[18-22]。

益生菌也常用于CDI的治疗,以调整肠道菌群,改善肠道屏障和免疫调节。多项系统综述表明,在具有CDI的高风险患者中使用益生菌有助于预防CDI^[23-24]。但是,严重CDI患者是否常规使用益生菌尚存在争议。有些小样本的病例报告指出,补充益生菌后可发生菌血症或真菌血症,较为常见的是布拉酵母菌和鼠李糖乳杆菌导致的菌血症^[25]。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是用健康人的粪便灌注入患者的胃肠道内的一种方法,可以重建肠道菌群,抵御艰难梭菌等致病微生物的定植和感染。荟萃分析和随机对照研究显示,FMT在治疗复发性CDI是有效的,但是对于重症CDI患者的治疗研究较少,目前报道大多为个案病例^[26-27]。FMT可通过胃管或胃空肠管给予鼻饲,也可以通过结肠镜或者结肠插管灌肠给予^[28-29]。除对捐献者筛查常见的感染性指标外,还需要对捐赠者大便进行化验,以除外粪便贾第虫、隐孢子虫分枝杆菌和结核等感染。

本病例在给予万古霉素鼻饲和灌肠治疗后,症状未见改善,其后逐渐加用益生菌、粪菌移植等治疗手段,腹泻症状方有所改善,这些辅助治疗手段可能对于重症CDI的治疗有一定的帮助。

总之,人感染H7N9禽流感危重症病死率较高,常合并严重肺部细菌和真菌感染,在抗菌治疗中可能发生重症CDI,常加重病情,加大救治难度。通过本例重症患者的成功救治,笔者体会在治疗原发病的基础上,采用肠道使用万古霉素结合粪菌移植为基础的综合治疗可能是治疗成功的关键。

参考文献

- 1 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(5): 431-455.
- 2 Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever[J]. N Engl J Med, 2008, 359(18): 1932-1940.
- 3 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人感染H7N9禽流感诊疗方案(2014年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(1): 1-3.
- 4 Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2277-2285.
- 5 Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease[J]. Lancet, 1990, 336(8707): 97-100.
- 6 Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2277-2285.
- 7 Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9): 1254-1260.
- 8 Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(9): 1951-1961.
- 9 Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2326-2332.
- 10 Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis[J]. N Engl J Med, 1994, 330(4): 257-262.
- 11 Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(1): 42-48.
- 12 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 302-307.
- 13 Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity[J]. CMAJ, 2004, 171(5): 466-472.
- 14 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 478-498, 499.
- 15 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(5): 431-455.
- 16 DeBast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 2): S1-S26.
- 17 Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection[J]. Infection, 2012, 40(5): 479-484.
- 18 Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(6): 690-696.
- 19 Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, et al. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis[J]. Surg Endosc, 2001, 15(7): 653-659.
- 20 Nathanson DR, Sheahan M, Chao L, et al. Intracolonic use of vancomycin for treatment of *Clostridium difficile* colitis in a patient with a diverted colon: report of a case[J]. Dis Colon Rectum, 2001, 44(12): 1871-1872.
- 21 McMaster-Baxter NL, Musher DM. *Clostridium difficile*: recent epidemiologic findings and advances in therapy[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(7): 1029-1039.
- 22 Halsey J. Current and future treatment modalities for *Clostridium difficile*-associated disease[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(8): 705-715.
- 23 Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5(3): CD006095.
- 24 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(18): 1959-1969.
- 25 Graf C, Gavazzi G. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation[J]. J Infect, 2007, 54(3): 310-311.
- 26 Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, et al. Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(2): 255-257.
- 27 Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: "first-line" treatment for severe *Clostridium difficile* infection?[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(8): 655-657.
- 28 Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Anaerobe, 2009, 15(6): 285-289.
- 29 You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(8): 632-633.

(收稿日期: 2014-12-22)

(本文编辑: 孙荣华)

熊号峰, 刘景院, 郭利民, 等. 一例人感染H7N9禽流感危重症合并重症伪膜性肠炎患者的救治[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(6): 846-848.