

VV-ECMO救治重症肺炎1例并文献复习

文艺¹, 苑志勇², 王珏¹, 邢金燕^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月28日

摘要

在入住重症监护病房(ICU)的流感患者中, 侵袭性肺曲霉菌病的报道越来越多。本文主要讨论了1例ECMO救治重症肺炎所致多器官功能衰竭患者的治疗过程, 以便为临床上治疗此类疾病提供参考。

关键词

病毒性肺炎, 流感, 侵袭性肺曲霉菌病, ICU

Treatment of Severe Pneumonia by VV-ECMO in a Case and Literature Review

Yi Wen¹, Zhiyong Yuan², Jue Wang¹, Jinyan Xing^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 28th, 2024

Abstract

Invasive pulmonary aspergillosis has been increasingly reported in patients with influenza who are admitted to the intensive care unit (ICU). This article mainly discusses the treatment process of ECMO for a patient with multiple organ failure caused by severe pneumonia, in order to provide reference for the clinical treatment of such diseases.

Keywords

Viral Pneumonia, Influenza, Invasive Pulmonary Aspergillosis, ICU

*通讯作者。



1. 引言

曲霉菌属仍然是免疫功能低下患者危及生命的感染的重要原因。目前，ICU 中流感相关肺曲霉菌病的诊断及治疗并不明确，仍面临巨大挑战。为早期诊断、降低病死率，把握高危因素、临床特点、影像学及支气管镜下表现，选择合适的诊断标准及微生物检测方法尤为重要。同时，恰当的治疗是救治成功的关键，除抗真菌治疗外，综合治疗手段也是提高救治成功率的重要影响因素。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

患者 40 岁女性，因“咳嗽 2 周，喘伴发热 5 天，加重 2 天”于 2021 年 5 月 31 日入院。2 周前患者出现咽痛、咳嗽等症状，无咳痰，自服感冒药无好转。5 天前患者出现喘憋，发热至 38.5℃，入住当地医院，使用哌拉西林他唑巴坦 + 左氧氟沙星治疗，患者在院期间持续加重，2 天前出现氧饱和度下降，面罩吸氧下氧饱和度 85%，于当地行气管插管接呼吸机辅助通气后转入当地 ICU。2021-6-21 肺 CT 示弥漫渗出，右肺为著，片提示有真菌丝，于是当地 ICU 更改抗感染方案为伏立康唑 + 美罗培南 + 莫西沙星抗感染治疗。但患者病情依然没有好转，为了进一步的治疗转入我院 ICU。患者既往糖尿病病史，胰岛素治疗，未规律监测，入院糖化血红蛋白 9%。入院时患者为深镇静状态(力月西、芬太尼、肌松)，但仍呼吸窘迫，呼吸频率 > 30 次/分，心率 120 次/分，末血氧饱和度 95% (吸入氧浓度 60%)。当时呼吸机为压控模式，PEEP 10 cmH₂O，支持压力 15 cmH₂O，自主呼吸较强，潮气量 300 mL。肺部听诊为满布湿啰音，心腹查体无明显异常。入科后完善检验检查血气分析 PaO₂ 58 mmHg，氧和指数 < 100 mmHg (浓度 60%)，PCO₂ 46 mmHg，无明显二氧化碳蓄积，乳酸正常。但患者的血糖 17.4 mmol/L，且感染指标(白细胞，C 反应蛋白和降钙素原)也明显升高。入我科后立即送检痰病原学检查及真菌荧光涂片。荧光涂片可见真菌丝，形状呈 45 度角分支成鹿角状，疑似曲霉。而后培养结果回示也为烟曲霉感染。病人的血清 GM 1.35 ug/L，肺泡管洗液 GM 是 4.86 ug/L。余尿液分析：尿糖 4+，酮体 2+。白蛋白水平比较低，CD4 偏低为 384 cell/uL。入院后完善 CT，可见双肺斑片影，明显加重。

2.2. 诊断与治疗

根据患者存在高危因素，临床表现、影像学表现以及微生物学的证据，目前诊断：侵袭性肺曲霉菌病感染、I 型呼吸衰竭、II 型糖尿病和低蛋白血症。在抗感染方面：根据 2016 年美国感染病学会曲霉菌病诊断处理实践指南[1]“推荐一线用药，建议氟立康唑治疗。于是予患者氟立康唑抗曲霉菌，同时我们完善了纤维支气管镜检查，镜下可见双肺大量坏死性物质。于是我们加用两性霉素 B 局部雾化。此外因社区来源感染不能排除，加用莫西沙星，患者于当地已住院治疗约 1 周，因此选用加酶抑制剂：派拉西林他唑巴坦抗感染治疗，在呼吸方面：滴定之后 PEEP 为 8 cmH₂O 时患者的潮气量和氧和指数最佳，虽氧和指数虽然持续 < 100 mmHg。同时我们也给患者进行了肺复张，但效果并不佳，结合影像学，患者主要为曲霉菌病合并坏死表现，并不是常规 ARDS 重力依赖区的改变，所以根据呼吸力学和影像学的改变判断，考虑患者俯卧位效果较差。并且我们在临床也发现，病人翻身的时候明显氧和下降，这也是我们不是敢冒险进行俯卧位通气的原因。尽管我们做了如此多的努力，患者肺炎仍在进展：6 月 2 号时，

呼吸机供氧浓度已 100%，呼吸频率 30 次/分，PEEP 8 cmH₂O，支持压力 14 cmH₂O，而患者的动脉血气氧分压只有 52 mmHg，氧和指数只有 50 mmHg，并且出现氧化碳蓄积，同时乳酸明显升高(3.4 mmol)。复查胸片双肺的渗出也明显增加，且患者呼吸窘迫明显加重。考虑患者的带呼吸机时间小于 7 天，且虽然肺部的病变很重，但是为感染性疾病，预后较好根据新英格兰指南[2]，考虑患者符合 ECMO 使用指征，所以家属交代病情，予患者 V-VECMO 治疗，ECMO 运转参数转速是 3500 转/min，血流量 3.8~4 L/min，气流速 3.5~4 L/min。ECMO 运转后，患者呼吸逐渐平稳，呼吸频率降到大约 10 次/min，氧饱和度维持 100%，并且逐步停用肌松，下调镇静镇痛的药物使用剂量，患者意识逐渐恢复。然而，患者的肺部情况依然在继续恶化。从 6 月 4 号和 6 月 7 号的胸片我们可以看到双肺的渗出逐渐加重，右肺为著。我们回顾患者从入院到 6 月 7 号之间容量管理情况：从 5 月 31 号到 6 月 7 号，约 500 mL 日正平衡，中心静脉逐渐升高，利用超声显示下腔静脉，我们看到下腔静脉直径约 1.43 cm，有一定的变异度，这提示我们虽容量一直在正平衡，但是没有明显的容量过负荷，接着我们又对患者的呼吸力学进行了再一次的评估，发现患者潮气量 200 mL 时，肺顺应性为 20 mL，呼吸阻力 42 cmH₂O/L/s。再次做纤维支气管镜，可以看到气道水肿非常明显，而且坏死物质进一步增加，我们为了减轻气道的水肿炎症予患者适当液体负平衡，并加用甲强龙 40 mg qd 抗炎减轻水肿，加用激素前，我们对患者免疫状态进行了评估：再次复查了患者的 CD4 细胞计数，入院的时候是 384 cell/uL，目前为 383 cell/uL，没有明显的下降，仍未可接受范围。且患者从入院到 6 月 7 号，淋巴细胞计数一直是基本正常范围，所以我们仍加用了甲强龙。针对感染，患者既往糖尿病病史，并且有明确的曲霉菌感染证据，但是患者在当地医院已经加用了氟立康唑和两性霉素 B，对于肺曲霉菌病依然没有得到有效的控制。所以，只是单纯的曲霉菌感染吗？有没有可能合并其他感染？患者入院后痰量极少，痰培养十分困难。仅在纤维支气管镜下可见左肺有一些灰黄色的水样痰。CT 虽有明显的进展，但是并没有空洞的形成。综上我们考虑患者可能合并了其他感染。随后我们完善病毒十三项、病毒抗体九项、EB 病毒等检测均无阳性结果。外送基因测序提示乙型流感病毒感染：但是，乙型流感病毒纯发病率并不高，尤其是夏季，所以我们又经我院检验科生物室主任确认结果无误。一篇 2018 年柳叶刀旗下杂志发表的，关于 ICU 流感病毒合并新型曲霉菌病的感染[3]的文章中提到，流感病毒合并侵袭曲霉菌的发病率约为 19%，但是死亡率非常高，达到 51%。文章中没有区分流感类型(甲流或乙流)。目前检索到的病例报告大部分都为合并甲流感染，乙流感染比较少见。即使合并甲流感染，死亡率也是非常高。关于非侵袭性肺曲霉菌合并乙型流感病毒感染的病例，大部分患者最终结局都死亡。我们在抗病毒治疗上应用了奥司他韦，后期又加用了法维拉韦。经过我们适当的负平衡容量管理、激素的应用再加上抗病毒治疗，患者的胸部影像学有明显的好转。6 月 15 号再次复查 CT，出较 6 月 7 号明显减少。再次复查纤维支气管镜，镜下可以看到患者气道水肿较前好转，但仍有较多坏死物质。从入院到现在，患者的感染指标逐渐下降(期间白细胞曾一过性升高，但患者的其他各项感染指标都在好转，考虑与激素应用相关)，体温由刚开始的 38℃~39℃，降至 37℃以下，影像学及呼吸力学指标也在好转。患者入院时为深镇静状态，ECMO 治疗后，患者呼吸、氧和状态改善，逐渐过渡为浅镇静，再后来可日间停用镇静，维持清醒状态。最终脱机拔管，好转出院。

3. 讨论

流感相关性肺曲霉病(influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA)见于 ICU 重症(主要是甲型流感)的危重患者，ICU 死亡率较高，为 45%~61%，而无 IAPA 的 ICU 患者为 20% [4]。IAPA 的发病机制尚不完全清楚，但包括由病毒感染、曲霉菌本身和宿主免疫反应引起的多种因素。尽管 IAPA 主要见于甲型流感或特定甲型流感病毒株(H1N1、H3N2、H7N9)患者，到目前为止，尚未描述 IAPA 风险与特定流感毒株之间的直接关联。目前有研究认为流感病毒可引起气道上皮损伤，通常表现为上皮连接中断、

纤毛清除受损和细胞功能丧失,如抗菌蛋白释放[5]。在流感病毒感染期间,中性粒细胞募集抑制(由于趋化因子产生减少)和功能障碍增加了对继发性细菌感染的易感性并有助于 IPA 的发展。流感后,IFN 的产生和通过 STAT1 的信号传导会损害中性粒细胞募集到肺和气道中,增加真菌负荷[6]。流感的裂解作用、抑制 ROS 的产生、免疫失调和易感因素的存在相结合,导致宿主对 IPA 高度敏感。因此, IAPA 很常见,在入住 ICU 后早期发生,是一种快速进展的感染。此外,据报道,侵袭性曲霉气管支气管炎患者的死亡率为 90% [4]。血清半乳糖甘露聚糖(GM)阳性患者比例高,即侵袭性曲霉气管支气管炎流感患者为 90%, IAPA 患者为 65%,表明血管浸润性生长发生在疾病过程的早期。

IPA 影像学表现与患者免疫状态关系密切,CT 表现分为血管侵袭型和气道侵袭型。血管侵袭型常见于免疫缺陷患者,如粒细胞缺乏症,影像特征性表现包括晕征、楔形实变影、空气新月征。气道侵袭型多见于非粒细胞缺乏患者,表现为小叶间隔线样增厚、沿小气道分布的结节及渗出影、支气管壁线样影、“树芽征”等,缺乏特异性[7]。病毒性肺炎相关曲霉病的最佳管理不仅应包括抗病毒和抗真菌治疗,还应考虑旨在解决免疫反应失调的辅助宿主定向治疗。IAPA 的免疫病理学不仅是由于曲霉菌诱导的炎症,而且是由于针对真菌的免疫反应失调和病毒的直接作用导致的附带损害。一方面,强烈的免疫反应对于曲霉菌的有效肺部清除很重要。另一方面,过度炎症可能会诱发组织损伤,从而损害肺功能。在这方面,治疗的时机和类型对于实现平衡的免疫反应至关重要[8]。

病毒性肺炎大多数病例发生在先前免疫功能正常的个体中,这一事实令人担忧。从病毒、真菌和宿主的角度了解病毒性肺炎相关 IPA 的发病机制势在必行。目前,国内外侵袭性曲霉病的诊治指南指出伏立康唑作为治疗及预防的首选药物,并对其进行药物浓度监测。有研究证明,雾化吸入两性霉素 B 可减少肾功能损伤等不良反应,伏立康唑联合两性霉素 B 雾化治疗对治疗侵袭性霉菌支气管感染有良好效果。部分患者对伏立康唑耐药或治疗效果不满意时,可选用两性霉素 B 进行补救治疗或者联合不同抗真菌药物治疗[9]。Cornely 等[10]比较了脂质体 AmB 的初始剂量为 10 mg/kg/天,持续 2 周,与剂量为 3 mg/kg/天。在该研究中,在 201 名患者中,两组的总体结局相似(高剂量组为 46%,低剂量组为 50%),但高剂量组的毒性更大(32%对 20%),表明高剂量是无益的。这些结果表明,脂质体 AmB 可被视为某些患者的替代原发疗法,特别是在肝毒性或药物相互作用需要替代以及伏立康唑耐药霉菌的情况下。对于难治性或进展性侵袭性曲霉病患者,以及尽管采用抗真菌药预防但感染仍出现或进展的患者,应采取个体化治疗,要考虑感染的快速程度和严重程度以及当地曲霉菌感染的流行病学。尽管进行了抗真菌治疗, IAPA 的死亡率仍然很高,这表明涉及旨在减少病毒感染影响的干预措施、真菌感染的早期诊断和治疗以及免疫失调的重新平衡的综合方法可能会改善患者的预后。

综上所述,对危重症流感患者进行曲霉菌感染的早期筛查对于限制疾病进展至关重要。鉴于免疫失调(即过度炎症或免疫麻痹)的变异,确定患者的普遍免疫状态对于选择适当的宿主导向干预至关重要。需要将综合和个性化的治疗策略纳入未来的临床试验中,以确定哪些方法可以成功降低 IAPA 死亡率。

参考文献

- [1] Frederic, L. and Thierry, C. (2022) Pulmonary Aspergillosis: Diagnosis and Treatment. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, **31**, 220114. <https://doi.org/10.1183/16000617.0114-2022>
- [2] Salazar, F., Bignell, E., Brown, G.D., Cook, P.C. and Warris, A. (2021) Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clinical Microbiology Reviews*, **35**, e0009421. <https://doi.org/10.1128/CMR.00094-21>
- [3] Dewi, I.M.W., Janssen, N.A.F., Rosati, D., et al. (2021) Invasive Pulmonary Aspergillosis associated with Viral Pneumonitis. *Current Opinion in Microbiology*, **62**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.04.006>
- [4] Patterson, T.F., Thompson, G.R., et al. (2016) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by IDSA. *Clinical Infectious Diseases*, **63**, e1-e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
- [5] Chua, R.L., Lukassen, S., Trump, S., et al. (2020) COVID-19 Severity Correlates with Airway Epithelium-Immune

-
- Cell Interactions Identified by Single-Cell Analysis. *Nature Biotechnology*, **38**, 970-979. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>
- [6] Cornely, O.A., Maertens, J., Bresnik, M., *et al.* (2007) Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (Am Bi Load Trial). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **44**, 1289-1297. <https://doi.org/10.1086/514341>
- [7] Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., *et al.* (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1965-1975. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>
- [8] Schauwvlieghe, D.A.F.A., Rijnders, B.J.A., Philips, N., *et al.* (2018) Invasive Aspergillosis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Severe Influenza: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 782-792. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30274-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30274-1)
- [9] Verweij, P.E., Rijnders, B.J.A., Brüggemann, R.J.M., *et al.* (2020) Review of Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis in ICU Patients and Proposal for a Case Definition: An Expert Opinion. *Intensive Care Medicine*, **46**, 1524-1535. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06091-6>
- [10] Hasejima, N., Yamato, K., Takezawa, S., *et al.* (2005) Invasive Pulmonary Aspergillosis Associated with Influenza B. *Respirology*, **10**, 116-119. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00593.x>