

体外膜肺氧合支持救治血行播散型肺结核导致急性呼吸窘迫综合征危重产妇病例报告^{*}

通耀威¹ 谢志毅² 王于强¹ 周旺涛¹ 柴瑞峰¹ 于湘友¹ 宋云林^{1*}

¹新疆医科大学第一附属医院重症医学科,新疆乌鲁木齐 830054

²清华大学附属北京清华长庚医院重症医学科,北京 102218

关键词 血行播散型肺结核;急性呼吸窘迫综合征;体外膜肺氧合;危重症;产妇

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220219

结核病严重威胁人类生命健康,血行播散型肺结核约占结核病的 1%~2%,是结核病中最为凶险的一种,可进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS),死亡率高达 69%~90%^[1]。体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)是一种改良的体外循环技术,可为重症监护病房(intensive care unit,ICU)中的危重症患者提供人工通气和/或机械循环支持^[2],近年来被越来越多的用于救治重症心肺衰竭的孕产妇,显著地提高了母婴生存率^[3,4]。本文报道 2 例危重产妇的救治经过,并结合文献复习孕产妇血行播散型肺结核临床特征以及 ECMO 应用指针和管理。

病例 1 孕妇 27 岁,2019 年 8 月 11 日因“发热、咳嗽 3 d,停经 13⁺¹周”入住新疆医科大学第一附属医院产科。曾于 2019 年 5 月 29 日在我院人工受孕移植冻胚 2 枚,孕早期否认发热病史,孕 7 周初次产检,定期产检,共 4 次,均未见明显异常。3 d 前无明显诱因出现发热伴咳嗽,最高体温达 39℃,伴乏力,无咳痰、呼吸困难。病程中,精神良好,饮食睡眠正常,大小便正常,体重减轻 5 kg。既往史:患者于 2010 年 10 月确诊肠结核,予以抗结核药物治疗 7 个月 after 好转。无其他疾病史。否认发热人群接触史。入院检查:T 38.4℃,P 86 次/min,R 22 次/min,BP 104/62 mmHg。患者神志清楚,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大。颈软,气管居中,甲状腺不大。胸骨无压痛。呼吸稍快,双肺底呼吸音粗,未闻及干湿啰音,HR 86 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部膨隆,质软,可触及胎体,闻及胎心,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,肝肾区无叩

痛,未闻及血管杂音。四肢活动自如,双下肢无水肿。未及明显宫缩。入院感染指标:WBC $5.06 \times 10^9/L$,NEU 93.50%,PCT 1.26 ng/mL,CRP 85.59 mg/L;胸片示双肺炎症。入院诊断:高危妊娠;孕 13⁺²周,1 胎 0 产;妊娠合并肺部感染;试管婴儿妊娠状态。给予注射用头孢呋辛钠 1.5 g,1 次/12 h 抗感染、复方异丙托溴铵溶液吸入雾化、补液等对症治疗,8 月 12 日升级抗生素为注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g,1 次/12 h。8 月 13 日 02:35 孕妇突发寒战、气促、嘴唇青紫,HR 176 次/min,R 46 次/min,BP 88/40 mmHg,SpO₂ 59% (面罩吸氧 6 L/min),考虑感染性休克、呼吸衰竭立即转入 ICU,给予无创呼吸机辅助呼吸 FiO₂ 100%、去甲肾上腺素维持循环、注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g,1 次/8h,联合盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g,1 次/d 抗感染,当日因 SpO₂ 难以维持(SpO₂ 85%~92%)给予气管插管机械通气[Bilevel 模式,最高支持条件:高压水平(Phigh) 35 cmH₂O,低压水平(Plow) 18 cmH₂O,FiO₂ 100%],PaO₂/FiO₂ 在 100~180 mmHg 之间,行纤维支气管镜肺泡灌洗液病原学检查,一般细菌涂片革兰染色:G⁺ 球菌(±);结核杆菌涂片阴性;抗结核抗体阴性;结核-DNA 阴性。8 月 14 日胸片示双肺纹理增粗、增多,双肺弥漫分布高密度影,提示双肺炎症,见图 1;肺部 CT 示双肺野内可见弥漫分布的细小结节影、斑片影,部分实变,提示双肺感染性病变,双侧胸腔积液,见图 2。8 月 15 日 05:10 自然分娩,产后 PaO₂/FiO₂ 降为 62 mmHg,调呼吸机参数并联合俯卧位通气后,氧合改善不佳,PaO₂/FiO₂ 62~80 mmHg,于 8 月 15 日 18:00 B 超引导下采用

^{*}基金项目:新疆医科大学教育改革项目(No:YG2019096)

^{*}通信作者:宋云林,E-mail:691013289@qq.com,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路 137 号

Seldinger 方法经皮穿刺股静脉及颈内静脉置入 ECMO 静脉导管,采用肝素抗凝,行静脉-静脉 ECMO。为明确病因,于 8 月 16 日请北京协和医院专家远程会诊,会诊意见:肺 CT 影像密实,间质性改变,弥漫分布结节影、斑片影,伴胸膜改变,增殖性改变明显,结合既往肠结核病史,高度怀疑血行播散型肺结核。当日经气管镜取肺组织做病检结果:肺泡上皮增生,间质纤维组织增生,可见不典型肉芽肿性病变。结合病史、临床表现及辅助检查确定诊断“血行播散性肺结核”。立即给予异烟肼 + 利福平 + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺抗结核治疗、甲泼尼龙抗炎、调整抗生素为注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, 1 次/8 h, 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g, 1 次/d + 硫酸阿米卡星注射液 0.8 g, 1 次/d 加强抗感染。应用保护性肺通气策略及俯卧位通气,复查胸片及肺部超声示双肺渗出持续减轻,肺顺应性逐渐改善,期间未出现 ECMO 并发症,于 8 月 21 日顺利下机,经后续治疗病情稳定,于 9 月 6 日回当地继续抗结核治疗。

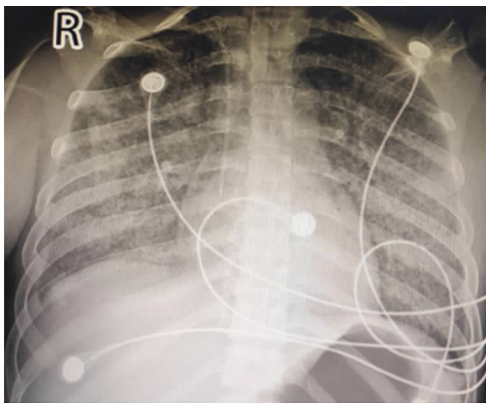


图 1 病例 1 胸片



图 2 病例 1 肺部 CT

病例 2 产妇 27 岁,于 2020 年 3 月 28 日因“间断发热、咳嗽、胸闷 2 个月,加重半月”入住新疆医科大学第一附属医院 ICU。2 月前无明显诱因出现发热、咳嗽、胸闷,体温最高 38.5℃,咳嗽为干咳,否

认刺激性咳嗽,在当地医院检查提示双侧大量胸腔积液,给予胸腔穿刺引流后症状缓解。2020 年 3 月 10 日因孕 28⁺5 周出现规律宫缩于当地医院自然分娩,产后出现高热,最高达 40℃,伴咳嗽、胸闷,胸部 CT 示双肺多发斑片状高密度影,感染性病变,双侧胸腔积液;考虑肺结核,给予规范抗结核治疗,但治疗效果欠佳,于 3 月 20 日因 SpO₂ 难以维持行气管插管机械通气,治疗一周后病情仍逐渐加重,故转入我院。入院查体:T 38.2℃,P 135 次/min,R 27 次/min,BP 132/67 mmHg;神志淡漠,精神不振,表情痛苦;呼吸急促,双肺呼吸音粗。否认疫区、疫情接触史。给予气管插管呼吸机辅助通气 (FiO₂ 60%, VT 6 mL/kg, PEEP 10 cmH₂O), PaO₂/FiO₂ 215 mmHg, 感染指标: WBC 22.48 × 10⁹/L, NEU 94.10%, PCT 2.01 ng/mL, CRP 90.59 mg/L。胸片示双肺野弥漫多发类圆形囊状低密度影及斑片影,右侧局限性少量气胸,提示双肺弥漫性病变合并感染,见图 3;肺部 CT 示双肺多发片状及斑片状致密渗出,边界模糊,双肺上叶及右肺中叶多发大小不等含气囊腔,提示双肺感染性病变,双肺上叶及右肺中叶多发肺气肿及肺大疱样改变,见图 4。痰培养:耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌;血结核感染 T 细胞斑点试验阳性;痰结核杆菌涂片及结核 DNA 阴性;结合病史、临床表现及辅助检查诊断为:肺部感染;呼吸衰竭;血行播散型肺结核;ARDS (轻度)。给予异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇四联抗结核治疗、注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, 1 次/8h 抗感染、俯卧位通气改善氧合。于 3 月 29 日 07:00 患者突发心脏骤停,BP 56/32 mmHg, SpO₂ 62%,立即停止俯卧位,经抢救 07:10 恢复自主心率,07:29 HR 128 次/min, R 39 次/min, BP 101/54 mmHg, SpO₂ 88%,复查胸片示局限性气胸,行胸腔闭式引流术,复查血气:pH 7.26, PCO₂ 64 mmHg, PO₂ 62 mmHg, PaO₂/FiO₂ 78 mmHg, 调呼吸机参数后氧合改善不佳, PaO₂/FiO₂ 62 ~ 78 mmHg, 于 3 月 29 日 12:20 在 B 超引导下采用 Seldinger 方法经皮穿刺股静脉及颈内静脉置入 ECMO 静脉导管,采用肝素抗凝,行静脉-静脉 ECMO。治疗期间多次出现消化道出血并发症(4 月 3 日便血 1 500 mL, 4 月 4 日便血 100 mL, 4 月 8 日便血 500 mL, 4 月 9 日便血 3 000 mL, 4 月 11 日便血 600 mL),经胃肠镜检查为直肠出血,肠镜给予钛夹夹闭出血血管,同时予以输血、输注止血药物、减停肝素等治疗,成功止血。应用保护性肺通气策略及俯卧位通气,多次复查胸片提示肺部透亮度增加,于

4 月 12 日 ECMO 顺利下机,经后续治疗病情稳定,于 5 月 1 日回当地继续抗结核治疗。

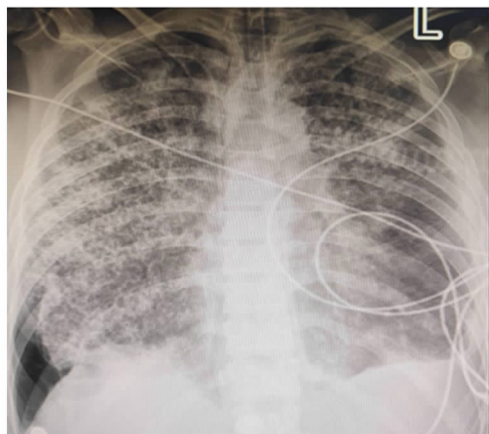


图 3 病例 2 胸片

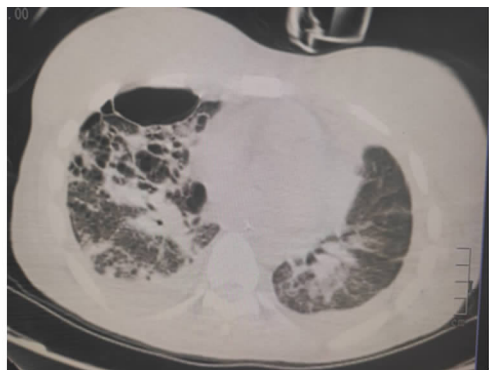


图 4 病例 2 肺部 CT

讨 论

孕产妇是结核病的高危人群,结核病灶可在孕产妇免疫力下降时在体内复燃、恶化,结核杆菌大量繁殖入血播散至各个脏器,如肺脏、肝脏、脑等,最常累及肺脏^[5],导致血行播散型肺结核,其主要损伤肺泡上皮细胞,导致肺泡腔内及肺间质水肿,透明膜形成而影响肺泡氧合及通气功能,严重者可进展为 ARDS。由于孕产妇合并血行播散型肺结核临床症状不典型,缺乏特异性,检查结果阳性率不高,导致误诊率高,往往起病初期诊断较为困难,未能及时进行规范抗结核治疗,加之疾病本身破坏力强、进展迅速,常导致预后不良。

ARDS 是一种严重的低氧性呼吸衰竭,对常规氧疗无效,尽管目前医疗技术有所进步,但重度 ARDS 患者死亡率仍高达 45%^[6]。妊娠合并 ARDS 死亡率与普通人群并无显著差异,但围产期发病率显著并且与较高的流产率(23%)相关^[7]。妊娠期 ARDS 的整体治疗策略与普通人群相似,包括识别

和治疗潜在病因的同时提供支持性治疗。但在普通人群中常用的辅助治疗在孕妇中可能无法实施,如容许性高碳酸血症通气策略可能会对胎儿造成影响,孕后期俯卧位通气存在明显局限性等^[8]。机械通气维持气体交换是挽救孕产妇生命的重要措施,但许多因素导致呼吸机相关性肺损伤可能进一步加重病情^[9]。孕期静脉-静脉 ECMO 不会导致任何可能对子宫灌注产生负面影响的显著血流动力学变化,它可提供足够气体交换,降低呼吸机支持强度,最大限度的减少呼吸机引起的肺损伤,允许“肺休息”,为治疗原发病争取救治时机。Pacheco 等^[10]提出妊娠期和产后应用静脉-静脉 ECMO 的适应证:①严重的呼吸衰竭(但可能可逆);②高碳酸血症伴严重呼吸性酸中毒,在给予最佳的常规机械通气后,呼吸频率增加至 35 次/min;③在应用最佳呼吸机支持和常规辅助治疗下(如镇静、肌松、肺复张、俯卧位通气、足够的 PEEP 等), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$, $\text{FiO}_2 \geq 90\%$, $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$;并指出这些标准并不是应用 ECMO 的绝对指征,有经验的 ECMO 团队必须根据患者个体化选择。

病例 1 产妇经体外受精-胚胎移植妊娠,有肠结核病史,在妊娠后雌、孕激素水平升高数倍,导致淋巴细胞免疫力下降,体内潜伏的结核杆菌开始繁殖活动,大量进入肺动脉系统导致血行播散型肺结核,其临床表现及检查结果均不典型,病情进展迅速,发生 ARDS,治疗期间又受流产打击病情进一步恶化,常规治疗手段已无法改善氧合。病例 2 产妇因妊娠期间营养状况差,免疫力下降造成结核杆菌感染导致肺结核,早期因未能确诊而未行抗结核治疗,分娩后病情进一步恶化,此时开始抗结核治疗,但病程中产妇病情仍持续恶化,结核杆菌大量入血导致血行播散型肺结核,肺部氧合及通气功能严重受损,进展为 ARDS,氧合难以改善。上述 2 例产妇均进展为重度 ARDS,在给予小潮气量、低气道压、高呼气末正压水平肺保护性通气策略后,不能有效改善氧合,给予深镇静、肌松、俯卧位通气、肺复张等治疗手段后,顽固性低氧血症仍持续存在($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$,时间超过 6 h),且病例 2 产妇伴有严重二氧化碳潴留及酸中毒(动脉血 $\text{pH} < 7.25$, $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$,持续 6 h),为防止气压伤和结核灶造成肺实质破坏而进一步造成肺损伤,改善低氧血症、清除二氧化碳,经多学科共同讨论后,2 例产妇均以呼吸支持需求为主,体外膜肺氧合支持的呼吸系统疾病生存率预测评分(respiratory extracorporeal membrane

oxygenation survival prediction score,RESP) 分别为 3 分和 0 分,预计生存率约为 76% 和 57%^[11],符合指征且无绝对禁忌,立即应用静脉-静脉 ECMO,置管顺利,转机后产妇氧合功能明显得到改善。

ECMO 期间对于并发症的防治尤为重要,任何一种并发症的发生都有可能危及生命。孕产妇常见并发症及预防措施^[10]包括:①出血:不规范的抗凝、血小板减少和继发于体外循环中高分子量多聚体破坏的获得性Ⅱ型血友病(Von Willebrand),应输血将血红蛋白维持在 70~80 g/L 以上,国际标准化比值>1.5~2,纤维蛋白原>1~1.5 g/L,若发生大出血危及生命,可给予大量输血;②血栓形成:由于体外循环的非生物表面刺激炎症和凝血级联反应的激活,可通过全身抗凝预防,最常用是普通肝素;③感染:一些中心提倡在 ECMO 支持期间给予广谱抗生素(证据有限);④溶血:泵产生的负压可能会发生某种程度的溶血。过多的溶血也可能是由于插管位置不当或血容量不足,静脉回流较少;⑤血小板减少:若为肝素诱导血小板减少症,应立即停用肝素,改为新型抗凝药物(如比伐卢定),若活动性出血或血小板计数<20 000/mm³,需输注血小板。孕产妇 ECMO 支持期间,由于自身凝血发生改变,需要特别关注出血和血栓并发症^[3],其中出血并发症最为多见,达 32~37.3%^[3,4],且颅内和多部位出血与死亡率相关,而阴道或上消化道出血是非致命出血的常见原因。参照国际体外生命支持组织发布的抗凝指南^[12],ECMO 抗凝治疗需根据激活凝血试验(activated coagulation test,ACT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)监测结果调整持续输注肝素剂量,此 2 例产妇目标 ACT 治疗范围在 180~220 s,目标 APTT 治疗范围在基线值的 1.5~2.5 倍,同时联合监测血栓弹力图、纤维蛋白原、国际标准化比值、血小板、血红蛋白、红细胞压积等,必要时予以输血^[13]。病例 1 产妇在 ECMO 支持期间无并发症发生;病例 2 产妇 ECMO 支持期间多次出现消化道出血,经胃肠镜检查为直肠出血,最多一次便血达 3 000 mL,在给予肠镜止血(钛夹夹闭)、输血(红细胞 54 U、血浆 10 110 mL、冷沉淀 61.75 U、血小板 1.7 个治疗量)、止血药物(生长抑素、凝血因子Ⅶ、纤维蛋白原)等治疗后,止血成功。

2 例产妇分别于 ECMO 支持 6 天、14 天后顺利下机,肺部氧合及通气功能明显改善,经后续综合治疗,病情好转回当地继续抗结核治疗。

参考文献

- 1 Befort P,Corne P,Godreuil S,et al. Clinical review of eight patients with acute respiratory distress syndrome due to pulmonary tuberculosis [J]. Scand J Infect Dis,2012,44(3):222-224.
- 2 汪璐芸,陈铿铨,陈鹏,等. 体外膜肺氧合在救治新型冠状病毒肺炎相关严重急性呼吸窘迫综合征中的应用及预后分析[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):458-463.
- 3 Ramanathan K,Tan CS,Rycus P,et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy: an analysis of the extracorporeal life support organization registry [J]. Crit Care Med,2020,48(5):696-703.
- 4 Ong J,Zhang JJY,Lorusso R,et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports [J]. Int J Obstet Anesth,2020,43:106-113.
- 5 Ye R,Wang C,Zhao L,et al. Characteristics of miliary tuberculosis in pregnant women after in vitro fertilisation and embryo transfer [J]. Int J Tuberc Lung Dis,2019,23(2):136-139.
- 6 Bellani G,Laffey JG,Pham T,et al. Epidemiology patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA,2016,315(8):788-800.
- 7 Duarte AG. ARDS in pregnancy [J]. Clin Obstet Gynecol,2014,57(4):862-870.
- 8 Guntupalli KK,Karnad DR,Bandi V,et al. Critical illness in pregnancy: part II: common medical conditions complicating pregnancy and puerperium [J]. Chest,2015,148(5):1333-1345.
- 9 马英霞,王泽芬,陈李容. 急性呼吸窘迫综合征患者呼气末正压治疗方案选择及对血液动力学影响 [J]. 内科急危重症杂志,2019,25(2):136-138.
- 10 Pacheco LD,Saade GR,Hankins GDV. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during pregnancy and postpartum [J]. Semin Perinatol,2018,42(1):21-25.
- 11 Schmidt M,Bailey M,Sheldrake J,et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score [J]. Am J Respir Crit Care Med,2014,189(11):1374-1382.
- 12 Tonna JE,Abrams D,Brodie D,et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO) [J]. ASAIO J,2021,67(6):601-610.
- 13 Granja T,Hohenstein K,Schüssel P,et al. Multi-Modal characterization of the coagulopathy associated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care Med,2020,48(5):e400-e408.

(2020-10-02 收稿 2021-01-10 修回)