

大肠埃希菌脓毒症合并对称性外周性坏疽 1 例并文献复习

刘琛琛 段辉 曾桓超 杨贤义* 方志成

十堰市太和医院急诊科,湖北十堰 442000

关键词 对称性外周性坏疽; 大肠埃希菌; 脓毒症

中图分类号 R631;R634

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230520

对称性外周性坏疽(symmetrical peripheral gangrene, SPG)是一种危重病并发症,其临床特征为两个或更多的肢体远端组织缺血性损伤导致坏疽,同时无大血管的闭塞^[1]。一旦发生,其死亡风险剧增,存活者截肢致残率也很高。本文报道 1 例大肠埃希菌脓毒症导致的对称性外周性坏疽,并复习相关文献,旨在提高对本病的认识,以便早期干预处理。

病例资料

患者女,71 岁,2021 年 5 月 31 日因“恶心呕吐、腹泻伴意识障碍 1 天”就诊当地县医院,入院前 1 天无明显诱因出现恶心呕吐、腹泻,呕吐物为胃内容物,伴有畏寒、寒战、发热(当时未测体温),腹泻稀水样便,10 余次/d,无粘液脓血,于当地卫生所给予输液治疗,症状无好转,并逐渐出现呼吸困难、意识障碍,遂送至县医院。既往有糖尿病病史,平素使用胰岛素治疗,血糖控制不佳,否认其他特殊病史。5 月 31 日当地县医院检查: T 38℃, P 102 次/d, R 30 次/min, BP 84/62 mmHg。实验室检查:白细胞(WBC) $12.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(NE%) 95.40%, 红细胞(RBC) $4.29 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb) 130 g/L, 血小板计数(PLT) $105 \times 10^9/L$; 凝血酶原时间(PT) 18.0 s, 国际标准化比值(INR) 1.40, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 46.9 s, 凝血酶时间(TT) 18 s, 纤维蛋白原(Fbg) 3.02 g/L, D-二聚体 $28.17 \mu g/mL$; 尿素氮(Urea) 12.98 mmol/L, 肌酐(Cr) $171.8 \mu mol/L$; 谷丙转氨酶(ALT) 51 IU/L, 谷草转氨酶(AST) 184 IU/L, 白蛋白(Alb) 29.6 g/L, 总胆红素(TBIL) $29.8 \mu mol/L$; 糖化血红蛋白(HbA1c) 10.15%。当地医院给予气管插管、呼吸机辅助呼吸、抗感染、升压、补液、纠正酸中毒、控制血糖、补充白蛋白及营养支持等治疗。患者于 6 月 1 日神志逐渐转

清,6 月 2 日发现四肢末梢出现青紫,并且逐渐扩大。复查血常规:WBC $15.9 \times 10^9/L$, NE% 93.7%, RBC $3.17 \times 10^{12}/L$, Hb 94 g/L, PLT $15 \times 10^9/L$; 凝血功能: PT 17.6 s, INR 1.38, APTT 68.7 s, Fbg 3.86 g/L, TT 15.9 s, D-二聚体 $24.16 \mu g/mL$; 肾功能: Urea 15.9 mmol/L, Cr $167.0 \mu mol/L$ 。颅脑 CT 提示脑萎缩,未见颅内出血和梗死改变。胸部 CT: ①双肺下叶坠积性肺炎; ②双肺散在纤维条索灶; ③冠脉左支钙化、心包及双侧胸腔少许积液。全腹部 CT: ①胆囊炎、胆总管扩张; ②部分结肠壁水肿伴腹腔渗出性改变及少许积液; ③肝左外叶胆管结石。心电图: 窦性心动过速。患者腹泻症状逐渐停止,但器官功能恶化,出现四肢末端对称性变紫发黑、冰凉,边界不清,遂于 6 月 3 日转入十堰市太和医院急诊科。入院时查体: T 39℃, P 110 次/min, R 20 次/min, BP 90/62 mmHg, 神志清楚,精神差,经口气管内插管及呼吸机辅助呼吸,心肺听诊未闻及明显啰音,腹软,无明显压痛反跳痛,双下肢中度水肿。四肢末梢可见瘀斑,指、趾端坏疽形成,见图 1。双侧桡动脉及足背动脉搏动可触及。6 月 3 日检查: 降钙素原(PCT) 12.67 ng/mL; 凝血功能: PT 14.8 s, INR 1.36, APTT 31.50 s, Fbg 5.89 g/L, TT 15.10 s, D-二聚体 $3.67 \mu g/mL$; 肝功能: ALT 67.4 IU/L, AST 155.7 IU/L, Alb 26.7 g/L, TBIL $23.15 \mu mol/L$, 非结合胆红素 $11.85 \mu mol/L$; 肾功能: Urea 21.08 mmol/L, Cr $133.20 \mu mol/L$ 。住院期间 PCT 逐渐升高,最高达 40.33 ng/mL, PLT 进一步下降,最低为 $11 \times 10^9/L$, 血培养提示大肠埃希菌(敏感株)。

考虑患者存在发热、肾损害、血小板计数减少及一过性神经功能改变,需警惕血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)可能,检测 ADAMTS13 活性,结果为 53.9%, 抑制物滴度 0,且患者外周血涂片未见破碎红细胞,缺乏溶血

* 通信作者: 杨贤义, E-mail: hbsyxy@163.com, 湖北省十堰市茅箭区人民南路 71 号



图1 6月3日四肢末梢可见瘀斑,指、趾端坏疽形成

的直接及间接证据,TTP 诊断不充分。女性患者出现肝、肾、肺等多器官损害,还需警惕自身免疫性疾病,但患者无皮疹、无关节痛等表现,自身抗体谱(ANA)等检查均未见异常,故可能性不大;四肢动、静脉彩超示双下肢动脉粥样硬化,但未见血栓形成,床边多普勒血流探测仪听诊提示:双侧桡动脉及足背动脉、胫后动脉主干可探及血流通过,肢体远端未探及血流,可排除动脉血栓形成导致的肢端坏死。因此,疾病诊断考虑为脓毒性休克合并弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)及多器官功能损害。

入科后给予抗感染(美罗培南联合替考拉宁)、抗凝(低分子肝素钙)、每日输新鲜冰冻血浆联合白蛋白,间断输血小板制剂2个治疗量,补液、解除外周血管痉挛(罂粟碱、前列地尔)、局部创面清创换药及器官功能支持治疗。6月4日患者血压基本稳定,停用升压药物,6月7日根据血培养结果停用替考拉宁,继续使用美罗培南(1 g, 3次/d),患者体温逐渐恢复正常,器官功能好转。6月9日拔除气管导管,血小板计数、凝血功能及肝肾功能逐渐好转,继续抗感染并行高压氧治疗。1周后PCT下降至0.29 ng/mL,患者家属要求出院,出院时复查各项指标除白蛋白偏低(31 g/L),余项大致正常。

患者6月30日出院,2周时随访,坏疽部位边界已趋于清楚,未受累区域色泽基本正常,见图2,患者精神状态尚可,建议家属进一步入院评估,择期行截肢手术,家属拒绝。8月29日再次随访,右下肢已明显感染破溃,见图3,后续随访过程中,患者相继出现了其余肢端的破溃,但患者和家属不同意入院进一步治疗。

讨论

脓毒症、脓毒性休克及DIC为ICU内常见重症,本案例的特殊性在于出现了四肢末梢对称性坏



图2 6月30日四肢末梢坏疽部位边界已趋于清楚



图3 局部感染破溃

疽,临床上实属罕见。我们通过文献阅读,最终确诊为SPG。

SPG病因涵盖了感染性及非感染性因素,感染性致病原包括多种细菌、病毒、真菌、疟原虫等,非感染性因素包括心源性休克、药物影响(去甲肾上腺素、华法林等)、肿瘤、结缔组织病以及蛋白C/蛋白S缺乏、冷球蛋白血症等^[2]。其发病机制可能与DIC、休克以及生理性抗凝物质消耗相关^[3,4],而这三种因素常并存在脓毒性休克中。在脓毒症相关凝血功能障碍的发病过程中,由于炎性因子大量释放,凝血系统被激活,凝血因子大量消耗,微血栓形成,最终导致继发性纤溶亢进。同时,病原体及炎性因子介导的促凝物质表达上调、生理性抗凝物质生成减少、纤维蛋白分解抑制均导致了血栓的广泛形成,最终引起DIC^[5],这些微血栓出现在器官中则会导致功能障碍,而在肢端出现则表现为SPG^[6],有学者

已将 SPG 视为 DIC 的标志之一^[2];休克则引起外周血流减少,影响肢端供血;蛋白 C、抗凝血酶等在脓毒症中消耗显著增加,合并肝功能障碍时两者合成减少^[5],而两者的同时消耗则是 SPG 形成的重要促进因素^[7],除上述病因外,合并有糖尿病、肾衰竭、使用免疫抑制剂、低温环境等则是影响病情的高危因素^[8]。

本例患者有糖尿病史,平素血糖控制不佳,基础免疫力差,感染后病情进展迅速,引发多脏器功能障碍,而在外院治疗期间,感染没有得到有效控制,休克及 DIC 持续时间较长,入我院时仍有发热,使用去甲肾上腺素,血小板计数仍进行性下降。此外,患者在肢体缺血发生之前,还有单纯胶体(白蛋白)输注史,Warkentin 等^[9]报道,单纯胶体输注可能使生理性抗凝物质被稀释而减少,导致 SPG 的发生,本案例受制于条件限制并未对相关指标开展检测,这也是未来遇到此类病例需要重点排查的内容。针对血管活性药物对 SPG 的影响,大多数观念认为,血管活性药物引起血管收缩,加重肢体末端缺血,但与本案例类似的是,很多研究观察到 SPG 出现在使用血管活性药后至少 36 ~ 48h,并非几小时就出现^[10, 11],两者是否有直接关系,尚存争议。

搜索关键词“肢体坏死”、“皮肤坏死”,类似的并发症还发生在“爆发性紫癜(purpura fulminans, PF)^[12]”、“华法林诱导的坏死综合征^[13]”“肝素诱导的血小板减少”^[14]等疾病中,本例患者在发生肢体缺血前未使用华法林或肝素等抗凝物质,可以排除后两种疾病。SPG 或 PF 一类疾病的共同特点为凝血与抗凝系统的失衡,故积极治疗原发病、迅速纠正凝血功能紊乱是 SPG 的治疗重点,方法包括肝素抗凝、输注新鲜冰冻血浆、补充生理性抗凝物质等,其他治疗包括局部涂抹硝酸甘油^[15]、高压氧^[16]、罂粟碱及血浆置换等,但这些治疗仍缺乏大规模的临床证据来证明其有效性^[3, 17]。本例患者治疗后坏死范围逐渐缩小、边缘清楚,未受累区域得以保存,但已坏疽部位无法逆转。因此,SPG 的预防尤为重要,对于有高危因素,尤其是脓毒性休克的患者,应每日常规查体,观察肢体、皮肤等改变,当肢端出现苍白、青紫、大疱形成、肿胀和疼痛等,即使远端脉搏仍可触及、超声多普勒提示无血栓形成,也要警惕 SPG 的可能^[18]。

参 考 文 献

- 1 Ferreira AC, Fernandes V. Symmetrical peripheral gangrene[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55(3):391.
- 2 Foad A, Mathialagan A, Varadarajan R, et al. Management of symmetrical peripheral gangrene[J]. Indian J Crit Care Med, 2018, 22(12):870-874.
- 3 Dan L. Ischemic limb gangrene with pulses[J]. N Engl J Med, 2015, 373(24):2385-2388.
- 4 Wada H, Matsumoto T, Fujimoto N, et al. Shock, acute disseminated intravascular coagulation and microvascular thrombosis: is shock liver the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis: comment[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(11):2315-2316.
- 5 周醒, 谢剑锋, 杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2):224-228.
- 6 Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation[J]. J Intensive Care, 2015, 3(1):1.
- 7 Cook RJ, Siegal DM, Warkentin TE. Acute hepatic necrosis and ischemic limb necrosis[J]. New Engl J Med, 2012, 367(9):879-881.
- 8 Ray A, Das S. Acral gangrene in sepsis[J]. Lung India, 2016, 33(1):97.
- 9 Warkentin TE, Ning S, Lim W. Colloid transfusion natural anticoagulant depletion and symmetric peripheral gangrene[J]. N Engl J Med, 2020, 383(16):1592-1594.
- 10 Warkentin TE, Pai M. Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is shock liver the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis? [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(2):231-235.
- 11 Siegal DM, Cook RJ, Warkentin TE. Acute hepatic necrosis and ischemic limb necrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(9):879-881.
- 12 Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Dutta A. Purpura fulminans: a cutaneous marker of disseminated intravascular coagulation[J]. West J Emerg Med, 2009, 10(1):41.
- 13 Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-Induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-Induced thrombocytopenia[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(1):66-70.
- 14 Warkentin TE. Heparin-Induced thrombocytopenia-associated thrombosis: from arterial to venous to venous limb gangrene[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(11):2128-2132.
- 15 Alfraij A, Elseadawy M, Alghounaim M. The effect of topical nitroglycerin on symmetrical peripheral gangrene in a pediatric patient[J]. Clin Case Rep, 2021, 9(5):e04213.
- 16 Stewart S. Symmetrical peripheral gangrene and the use of systemic hyperbaric oxygen therapy. [J]. J Wound Care, 2012, 21(12):615.
- 17 Ghosh SK, Bandyopadhyay D. Symmetrical peripheral gangrene[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2011, 77(2):244-248.
- 18 Subhadarshani S, Aggarwal M, Kumar V. Symmetrical Peripheral Gangrene Due to Disseminated Intravascular Coagulation[J]. Dermatol Pract Concept, 2019, 9(3):220-221.

(2022-04-10 收稿 2023-08-03 修回)