

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.023

· 病例报告 ·

## 创伤弧菌脓毒症 1 例病例报道

### *Vibrio vulnificus* sepsis: one case report

吕爱莲(LV Ai-lian), 伍松柏(WU Song-bai)

(长沙市第一医院, 湖南 长沙 410005)

(The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China)

[关键词] 创伤弧菌; 脓毒症; 多器官功能障碍综合征

[中图分类号] R378.3 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2017)11-1084-05

创伤弧菌自然存在于近海和海湾的海水、海底沉积物及寄生在贝壳类的海洋生物(如牡蛎、蚌、蟹等)中,海产品创伤弧菌检出率约为 20%~40%<sup>[1]</sup>。该菌最适生长于 30℃, pH 7.0, 盐度为 0.7%~1.6%的海水中,当海水盐度 >3.8% 时则不易生长<sup>[2]</sup>。目前,创伤弧菌分为 3 种生物型,生物 I 型产吡啶,是人类感染最主要的致病型;生物 II 型及 III 型是导致人类感染的条件致病菌<sup>[3]</sup>。

人类主要通过食用未煮熟海产品或肢体伤口接触带菌海水及海产品导致感染,主要表现为胃肠炎、伤口感染及脓毒症。创伤弧菌感染具有特殊地域性、季节性、高病死率等特征,主要集中在热带及亚热带沿海城市与地区。我国主要集中在浙江、台湾、福建、广东、广西,好发时间主要集中在 3~11 月,其中夏季(海面水温 23~29℃)是发病高峰期。近年来,创伤弧菌感染在全球范围内好发时间的发病区域较前扩大,全球变暖可能是导致创伤弧菌感染增加及地理范围扩大的原因<sup>[3]</sup>。韩国对 2001—2010 年创伤弧菌感染状况进行回顾性定量分析,发现 588 例感染患者中有 285 例死亡(病死率达 48.5%),感染病例在沿海村庄达总体病例数的 69.9%,6~11 月份为高发季节(6~11 月份病例数占总体病例数的 99.6%)<sup>[4]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)一项报告<sup>[5]</sup>显示,美国患病病死率高达 50%以上,在感染后 72 h 内未进行相应处理,病死率将上升至 100%<sup>[6]</sup>。2006 年 8 月《Emerging Infectious Diseases》杂志将创伤弧菌列入最危险的细

菌之列。在美国、丹麦、西班牙、以色列及我国台湾地区等一些沿海城市相继有创伤弧菌感染的临床报告,内陆地区极为罕见。本院于近期收治 1 例因接触基围虾导致创伤弧菌脓毒症的患者,现报告如下。

#### 1 病历资料

患者女性,78 岁,因“发热 2 d,胸闷、气促、双下肢肿痛 1 d”于 2015 年 10 月 12 日入院。患者于 2015 年 10 月 11 日晨出现发热,未测体温,无明显畏寒、寒战,伴活动时胸闷、气促,疲乏无力,当日下午感恶心、呕吐清水样胃液 2 次,共约 100 mL,食欲下降,晚餐进食少量稀饭,起病后未行诊治,在家休息,次日晨 8 时许仍有发热,感双下肢胀痛,精神萎靡,为求诊治,遂来我院急诊科,完善相关检查后收入重症医学科。既往 10 年前发现乙肝标志物阳性,多次查肝功能基本正常,未予抗病毒治疗,曾有“白细胞减少”病史,于 2015 年 10 月 10 日有新鲜基围虾接触及加工烹饪食用史,否认“高血压、糖尿病”史。

入院体格检查:体温 39.7℃,心率 109 次/分,呼吸 35 次/分,血压 117/50 mmHg(去甲肾上腺素 0.2 μg/kg·min 静脉泵入),SPO<sub>2</sub> 98%。神志昏睡,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射迟钝,颈软,颈静脉充盈,肺呼吸音粗,双中下肺可闻及散在湿啰音,心律齐,心音稍低,未闻及病理性杂音,腹平软,腹部无压痛、反跳痛,肠鸣音弱,约 2~3 次/分,双下肢重度凹陷性水肿,肢端冰凉,左

[收稿日期] 2016-10-08

[作者简介] 吕爱莲(1965-),女(汉族),湖南省邵阳市人,主任医师,主要从事重症医学研究。

[通信作者] 伍松柏 E-mail:84163001@qq.com

小腿肿胀,左侧小腿内侧至足背大片青紫,表面见水疱,右侧足背青紫,压之不褪色,局部压痛,皮温高,周围发红(见图 1A);四肢肌力、肌张力正常,双侧巴氏征阴性。

血常规:白细胞计数(WBC) $2.95 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb) 80 g/L,血小板计数(PLT)  $50 \times 10^9/L$ ,血细胞比容(HCT) 25.3%,中性粒细胞(N) 73.4%;降钙素原(PCT) 54.9 ng/mL,超敏 C-反应蛋白(hsCRP) 47.18 mg/L。凝血功能:活化部分凝血活酶时间(APTT) 48.6 s,纤维蛋白原时间(FIB) 2.41 g/L,凝血酶时间(TT) 18.2 s,血浆凝血酶原时间(PT) 21.9 s;心肌酶肌酸激酶(CK) 3 113.6 U/L,CK-MB 92.4 U/L,心肌肌钙蛋白 I(cTnI) 1.41 ng/mL;N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP) 3 090 ng/L。肝功能:总胆红素(TBIL) 52.9  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素(DBIL) 29.8  $\mu\text{mol/L}$ ,天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 80.7 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 80.7 U/L,清蛋白(ALB) 22.4 g/L;肾功能:肌酐(Cr) 160.2 mmol/L;胸片示:双肺炎症,动脉硬化。心电图示:窦性心律,V2-V5 ST 段压低 0.1~0.2 mv;动脉血气:pH 7.45,PCO<sub>2</sub> 18.10 mmHg;PO<sub>2</sub> 104.50 mmHg,Na<sup>+</sup> 131.9 mmol/L,K<sup>+</sup> 3.36 mmol/L,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.40 mol/L,碱剩余(BE) - 8.70 mmol/L;乳酸(Lac) 1 270.2 mg/L;甲胎蛋白(AFP)及癌胚抗原(CEA)正常,神经原烯醇化酶 45.88 ng/mL,CA125 116.3 U/mL,CA19-9 49.33 U/mL。PICCO 监测:心输出量(CO) 5.4 L/min,全心射血分数(GEF) 21%,舒张末期容积指数(GEDI) 602 mL/m<sup>2</sup>,血管外肺水指数(ELWI) 8 mL/kg,全身血管阻力(SVRI) 1 266 dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>,肺血管通透指数(PVPI) 1.7。头部 CT:腔隙性脑梗死,轻度脑萎缩;肺部 CT:双肺感染性病变,双侧胸腔积液,肝周及脾周积液;双下肢动静脉血管超声:左侧腘动、静脉及其远端血管细小,血流稍缓,右侧无明显异常,左侧血流稍缓考虑下肢水肿相关可能。腹部彩超:脂肪肝、胆泥沉积可能,腹腔积液。双侧胸腔积液;心脏彩超:双房大,左室舒张功能减退(假正常化),主动脉弹性减退,EF 62%。

入院主要诊断:(1)脓毒症、脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(中毒性心肌炎、急性肝损伤、急性肾损伤、凝血功能障碍);(2)肺部感染;(3)双下肢蜂窝织炎;(4)冠心病急性非 ST 段上抬性心肌梗死心功能 III 级(killip 分级);(5)电解质酸碱紊乱:呼吸性碱中毒、低钠血症、低钾血症。

诊疗经过:入科后予以液体复苏,美罗培南 1.0 g 静脉滴注 q12h,联合替考拉宁 0.4 g 静脉滴注 q12h 抗感染治疗、抗炎免疫调理,抗凝和抗血小板聚集、调脂稳定斑块,脏器保护,输血改善凝血功能、贫血及补充血小板,持续血液净化清除炎性介质及纠正内环境紊乱,营养支持等。10 月 13 日血培养为革兰阴性菌,停替考拉宁,改用盐酸左氧氟沙星注射液 0.4 g 静脉滴注 qd,联合美罗培南 1.0 g 静脉滴注 q12h。10 月 14 日血培养示创伤弧菌(见图 2),药敏显示其对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、替卡西林、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、庆大霉素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、替加环素敏感,对多粘菌素 E 耐药。追问病史,患者于 2015 年 10 月 10 日有新鲜基围虾接触及加工烹饪食用史,明确创伤弧菌性脓毒症诊断。经治疗 2 d 后患者病情改善,神志清楚,休克纠正,鼻导管吸氧(氧流量 3 L/min),血氧饱和度 95%,呼吸频率 18 次/分,尿量增多(10 mL/h→30 mL/h),但双小腿创面呈恶化趋势,小腿肿胀加重,入院第二天开始出现数个大小不一的张力性血疱,边缘呈暗红色,血疱逐步融合扩大破溃(见图 1B),足背动脉搏动减弱,双下肢磁共振示双下肢广泛皮下软组织感染。10 月 20 日局麻下行双下肢清创 + VSD 引流术,术后当晚患者再次出现休克,予以积极液体复苏后病情逐渐改善,休克纠正,但患者反复出现凝血功能障碍,血小板减少,贫血加重,予以输血改善凝血功能,肝功能示胆红素呈进行性上升,完善 HBV-DNA 示  $6.51 \times 10^4$  IU/mL,予以护肝、退黄,恩替卡韦抗病毒治疗,10 月 24 日因病情需要转入上级医院继续治疗,10 月 27 日患者出现上腹痛并消化道出血,考虑肠系膜动脉栓塞,家属放弃继续治疗。



A: 入院第 1 天; B: 入院第 3 天

图 1 创伤弧菌感染患者双下肢局部表现

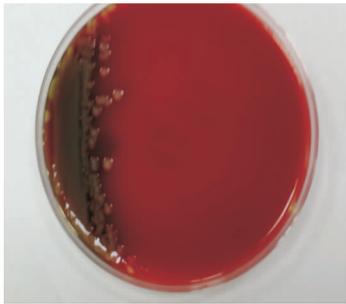


图 2 创伤弧菌血平板培养结果

## 2 讨论

创伤弧菌是机会致病菌,感染好发于原有肝病(包括原因不明的肝硬化)、慢性肝炎、糖尿病、胃肠及血液系统疾病、恶性肿瘤、铁超载相关疾病、慢性肾病等患有基础疾病的人群<sup>[7]</sup>。男性感染率高于女性(男性病例占 86.1%,女性病例仅占 13.9%),考虑原因为男性在外劳作,接触海水及海产品机会大;男性饮酒比例高,肝病发生率高。另有研究<sup>[8]</sup>显示,雌激素可能降低创伤弧菌脂多糖的致病性。卢中秋等<sup>[9]</sup>报道 34 例创伤弧菌脓毒症患者中慢性肝病患者占 76.5%,且病死率远高于非慢性肝病患者,慢性肝病患者易患创伤弧菌感染可能的机制包括:(1)门静脉高压;(2)铁超载;(3)机体 TNF- $\alpha$  和谷胱甘肽水平升高;(4)肝病导致的胃酸缺乏或治疗药物导致的胃酸减少,增加了创伤弧菌的易感性等<sup>[10-11]</sup>。

本例患者同样存在慢性乙型肝炎、脂肪肝,为易感高危人群,发病前接触新鲜基围虾,既往研究推测<sup>[12]</sup>食用含有创伤弧菌的对虾所引起的疾病感染概率为  $1.977 \times 10^{-5}$ ,但基围虾是可以淡水养殖的小型海产虾类,患者所接触的基围虾是否是淡水养殖已不可查。对长沙市海鲜市场进行调查,部分

来源于沿海地带,多数为淡水养殖。近年来,广西研究报道<sup>[13]</sup>发现,淡水鱼中也可检出该菌,提示沿海淡水鱼同样存在污染风险,故高危易感人群,即使在接触或食用淡水养殖海洋生物时亦需提高警惕。

创伤弧菌脓毒症临床早期诊断较为困难,部分病例无明确海水及海产品接触史,极易误诊。2002 年 Morris 等<sup>[14]</sup>提出创伤弧菌脓毒症临床诊断标准主要包括:低血压、休克等脓毒症表现,典型的大疱样皮损改变,生食海鲜史,慢性肝病及免疫功能不全基础疾病史。而卢中秋等<sup>[15]</sup>调查发现,相当一部分患者并无明确的细菌接触史,遂于 2008 年提出早期临床诊断标准:主要依据(1)急性发热,出现皮肤、肌肉损害,开始为下肢足背或小腿剧烈疼痛、肿胀,皮肤局部或片状红斑与瘀斑,血疱伴渗出、坏死等蜂窝织炎,坏死性筋膜炎,肌炎等表现,小腿病变在数小时内呈进行性加重,可迅速扩展到大腿;(2)大多数在 24~48 h 出现低血压或休克,迅速出现多器官功能障碍综合征(MODS)的症状与体征;(3)4~11 月份好发,可伴腹泻、恶心、呕吐、腹痛、呼吸困难等;(4)有长期嗜酒或慢性肝病等基础疾病史。次要依据:患者为生活在海边的渔民或农民,发病前 1 周有生食牡蛎等海鲜史,或肢体有创口、海鲜刺伤肢体并接触海水史。凡符合上述(1)~(4)条者,可作出创伤弧菌脓毒症的早期临床诊断。创伤弧菌感染后较容易从血液及表皮的坏死组织中培养到病原体,其确诊仍需血疱液、血或组织液培养出病原体为依据。磁共振成像和 B 超对创伤弧菌坏死性筋膜炎的早期诊断、波及范围和排除诊断有价值。

创伤弧菌感染在内陆地区极为罕见,本例患者感染部位仅发现一细小创口,病情进展迅速,48 h 即出现多器官功能障碍,早期即误诊为蜂窝织炎,但依据卢中秋等提出的早期诊断标准,主要四项基本相符,临床表现亦较典型,包括急性起病、发热、下肢

皮肤血性大疱、休克、白细胞减少、肝肾损害及凝血功能障碍等,可以进行早期临床诊断,随后血及疱液培养予以确诊。

目前,创伤弧菌感染主要治疗方案主张早期、联合、足量使用有效抗生素,早期彻底清创、减张、引流甚至截肢。创伤弧菌对绝大多数抗生素敏感,尤荣开等<sup>[16]</sup>针对 11 株创伤弧菌进行体外药敏试验显示,对阿莫西林、哌拉西林、替卡西林、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、氨曲南、亚胺培南、美罗培南、头孢噻吩、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢呋辛、头孢他啶、头孢西丁、庆大霉素、阿米卡星、奈替米星、妥布霉素、培氟沙星、复方磺胺甲噁唑等 22 种抗菌药物敏感性均为 100.0%,环丙沙星敏感性最低,为 72.7%,本院血培养药敏结果与之基本相符。卢中秋等<sup>[15]</sup>建议联合应用第三代头孢菌素及喹诺酮类药物疗效最佳。临床上,创伤弧菌脓毒症的早期诊断一旦成立,推荐早期、足量、联合使用三代头孢菌素(如头孢哌酮等)联合喹诺酮类药物(如左氧氟沙星等)治疗 7~10 d,不推荐单独使用泰能、多西环素治疗<sup>[15]</sup>。

Kuo 等<sup>[17]</sup>针对 119 例创伤弧菌感染患者进行回顾性研究,结果显示创伤弧菌感染就诊后 24 h 内有效使用抗生素及手术干预,可以显著改善预后。Matsuoka 等<sup>[18]</sup>则建议在诊断后 4~8 h 行清创或截肢术。出现多器官功能障碍患者建议早期持续血液净化,有助于清除炎性介质,减轻多脏器功能损伤,若合并急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征,可早期予以无创或有创机械辅助通气,血流动力学监测有助于评估病情,相应的抗炎免疫调理、脏器保护、营养支持等综合性治疗措施同样是救治的重要方面。

本病例较为复杂,高龄患者,早期重症感染合并急性心肌梗死,休克类型难以准确判断,复杂危重患者积极血流动力学监测对诊疗具有重要指导意义,明确为脓毒症休克诊断后即予以执行脓毒症休克早期目标导向治疗,考虑合并多脏器功能障碍,早期持续血液净化有助于清除炎性介质,积极处置减轻了炎症对肺、肾等重要脏器的进一步损伤,患者休克得以纠正,氧合指数维持较好,避免机械通气,肾功能也有所恢复,但因对创伤弧菌脓毒症缺乏足够的认识,病后第 4 天开始予以针对性抗感染治疗,病后第 10 天行双下肢清创+VSD 引流术,此后继续抗感染及对症支持治疗,病情一度趋于稳定,后因并发肠系膜动脉栓塞,家属放弃继续治疗。发生肠系膜栓塞可能与患者重症感染后血液高凝状态及下肢清创后

长时间卧床相关。

创伤弧菌脓毒症临床早期诊断较为困难,容易误诊为下肢蜂窝织炎、下肢血栓性疾病、糖尿病足、大疱性皮肤病等疾病,且进展迅速,病死率极高,故加强预防宣教尤为重要。针对带菌海产品,利用创伤弧菌的生长特性,可以通过冷藏、冷冻、低中温巴氏杀菌等措施,有效降低海产品创伤弧菌感染的风险。针对沿海地区及喜食海产品地区的人群,宣教生食海鲜或接触海水对慢性肝病、长期嗜酒、免疫力低下等易感人群的危险性,告诫其注意预防,接触海鲜时如果身上出现伤口红肿,及时到医院进行处理;对于近来有海水、海鲜接触史,出现发热、皮肤损害或低血压、下肢感染症状起病的患者,应提高对创伤弧菌感染的警惕性,早期诊断和治疗,早期减张、引流、彻底清创是提高创伤弧菌性脓毒症治愈率的关键。

#### [参考文献]

- [1] 陈艳,梅玲玲,李秀桂,等. 东南沿海地区零售海产品中创伤弧菌的监测[J]. 中国食品卫生杂志,2009,21(4):344-347.
- [2] Ruppert J, Panzig B, Guertler L, et al. Two cases of severe sepsis due to *Vibrio vulnificus* wound infection acquired in the Baltic Sea[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004, 23(12): 912-915.
- [3] DaSilva L, Parveen S, DePaola A, et al. Development and validation of a predictive model for the growth of *Vibrio vulnificus* in postharvest shellstock oysters[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(6): 1675-1681.
- [4] Lee SH, Chung BH, Lee WC. Retrospective analysis of epidemiological aspects of *Vibrio vulnificus* infections in Korea in 2001-2010[J]. Jap J Infect Dis, 2013, 66(4): 331-333.
- [5] Jones MK, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis[J]. Infect Immun, 2009, 77(5): 1723-1733.
- [6] Anderson M, Knudson M, Frieberg E, et al. Fatal *Vibrio vulnificus* sepsis in vertically acquired hepatitis C[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56(5): e32-e33.
- [7] Horseman MA, Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(3): e157-e166.
- [8] Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: death on the half shell. A personal journey with the pathogen and its ecology[J]. Microb Ecol, 2013, 65(4): 793-799.
- [9] 卢中秋,洪广亮,卢才教,等. 34 例创伤弧菌脓毒症的流行病学特点及临床诊治[J]. 中华急诊医学杂志,2009, 18(7):732-736.
- [10] 洪广亮,卢中秋. 慢性肝病患者并发创伤弧菌脓毒症研究现状[J]. 中国微生态学杂志,2007,19(2):236-237.

- [11] Datta S, Crosa JH. Identification and characterization of a novel outer membrane protein receptor required for heme utilization in *Vibrio vulnificus*[J]. *Biomaterials*, 2012, 25(2): 275 - 283.
- [12] 姬华. 对虾中食源性弧菌预测模型建立及风险评估[D]. 无锡: 江南大学, 2012.
- [13] 雷务年, 潘朝庆, 黄华国, 等. 广西钦北地区淡水鱼中创伤弧菌污染调查分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(9): 2210 - 2211.
- [14] Morris JG. "Non-cholera" *Vibrio* species//Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JL, et al. *Infections of the gastrointestinal tract* [M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 167 - 169.
- [15] 卢中秋, 卢才教, 邱俏檬, 等. 创伤弧菌脓毒症诊疗方案(草案)[J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(1): 4 - 6.
- [16] 尤荣开, 陈秀平, 邵朝朝, 等. 创伤弧菌对常用抗菌药物的敏感性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17(10): 1312 - 1313.
- [17] Kuo Chou TN, Chao WN, Yang C, et al. Predictors of mortality in skin and soft-tissue infections caused by *Vibrio vulnificus*[J]. *World J Surg*, 2010, 34(7): 1669 - 1675.
- [18] Matsuoka Y, Nakayama Y, Yamada T, et al. Accurate diagnosis and treatment of *Vibrio vulnificus* infection: a retrospective study of 12 cases[J]. *Braz J Infect Dis*, 2013, 17(1): 7 - 12.

(本文编辑:熊辛睿、左双燕)

(上接第 1079 页)

## [参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 过氧化氢气体等离子体低温灭菌装置的通用要求: GB 27955 - 11[S]. 北京, 2011.
- [2] 张萍, 张永霞, 吴立新. 过氧化氢低温等离子体灭菌器循环取消的原因分析[J]. *中国消毒学杂志*, 2015, 32(6): 631 - 632.
- [3] 隋丽娜, 韩秀娟. 过氧化氢等离子体低温灭菌的应用及效果监测[J]. *临床研究*, 2012, 10(29): 522 - 523.
- [4] 王晓娅, 杨红兰, 徐胤, 等. 过氧化氢低温等离子灭菌程序中断环节的控制[J]. *中国消毒学杂志*, 2009, 26(1): 96 - 97.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院消毒供应中心 第 2 部分 清洗消毒及灭菌技术操作规范: WS 310. 2—2009[S]. 北京, 2009.
- [6] 杜保平, 陈丽媛. 过氧化氢低温等离子灭菌系统灭菌循环取消原因分析及处理[J]. *护理研究*, 2014, 28(8): 2764 - 2765.
- [7] 吴清玲, 庄玲玲, 蔡舜, 等. 过氧化氢低温等离子灭菌物品的管理[J]. *中国消毒学杂志*, 2015, 32(4): 413 - 414.
- [8] 冯秀兰. 消毒供应中心灭菌实用手册[M]. 广东: 广东科技出版社, 2015: 170 - 173.
- [9] 麦俏丽, 李焕平, 蔡婉嫦. 过氧化氢低温等离子灭菌质量控制及持续质量改进方法[J]. *医疗装备*, 2015, 7: 19 - 20.
- [10] 刘玉红, 许多朵, 董薪, 等. 低温等离子体灭菌方式在手术室的应用与管理[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(3): 356 - 357.
- [11] 董薪, 于秀荣. 手术室应用低温等离子灭菌的管理[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(16): 3587 - 3588.

(本文编辑:左双燕)