

· 标准与指南 ·

创伤弧菌脓毒症诊疗方案(草案)

卢中秋 卢才教 邱俏桦 潘景业 程俊彦 李景荣 吴斌

【摘要】目的 创伤弧菌脓毒症病情极为凶险,病死率超过 50%。但由于病例分散,发病率低,目前国内尚缺乏有循征依据的诊治方案或指南。**方法** 基于本课题组经过近 10 年对创伤弧菌脓毒症动物实验及临床研究结果,并复习国内外文献,提出了《创伤弧菌脓毒症诊疗方案(草案)》,希望能有助于创伤弧菌脓毒症的诊断与治疗。**结果** 在本方案中,我们提出:①创伤弧菌脓毒症早期临床诊断标准包括:患者 4—11 月急起发热,肢端特征性血性大疱样皮损、甚至大范围皮肤及肌肉坏死,迅速出现低血压或休克及多器官功能障碍综合征(MODS),有慢性肝病或长期嗜酒史以及近 1~2 周内有生食海鲜或接触带菌海水史等。②尽早、足量、联合应用三代头孢菌素及喹诺酮类药物疗效最佳。③早期对病变肢体进行外科干预及综合支持对症治疗有助于改善患者预后。**结论** 本方案的推荐意见有助改善创伤弧菌脓毒症患者的预后,这只是初步的草案,有待进一步完善。

A protocol for diagnosis and treatment of *Vibrio vulnificus* sepsis LU Zhong-qiu, LU Cai-jiao, QIU Qiao-meng, PAN Jing-ye, CHENG Jun-yan, LI Jing-rong, WU Bin. The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

【Abstract】Objective *Vibrio vulnificus* sepsis is one of the most fatal disease with a high mortality which exceeds 50%. But at present there is no evidence-based guidelines for diagnosis and therapy of *Vibrio vulnificus* sepsis because of its dispersiveness in occurrence and low incidence. **Methods** Based on our ten-year research and review of literature, we try to draft a protocol to improve the diagnostic criteria and treatment of *Vibrio vulnificus* sepsis. Animal experiments and clinical research were undertaken and the related literature from CINK and PUBMED were reviewed. **Results** ①A criterion for early clinical diagnosis of *Vibrio vulnificus* sepsis was proposed, including an abrupt onset with fever during the months from April to November, characteristic cutaneous lesions (most commonly haemorrhagic bullae on the extremities) or even extensive necrosis of skin and muscular tissue, progressive hypotension or shock accompanied by multiple organ dysfunction syndrome (MODS), preexisting liver disease or chronic abuse use of alcohol, and consumption of raw seafood or contact with seawater within 1-2 weeks. ②The best antibiotic therapy is early administration of a combination of the third-generation cephalosporins and the quinolones in full dosage. ③Aggressive wound debridement, appropriate dermoplasty and supportive care contribute to a better outcome. **Conclusion** This protocol will help improve the outcome of patients with *Vibrio vulnificus* sepsis. But it is a crude guideline and needs to be updated when some important new knowledge becomes available.

创伤弧菌脓毒症是由创伤弧菌引起的致命性疾病。创伤弧菌是一种自然生长在温暖海水中的革兰阴性条件致病菌,毒性较强,常寄生在海洋贝壳类生物中(如牡蛎、蚌等),并以此为媒介经消化道感染人类而致病。创伤弧菌脓毒症临床上多表现为急性发热、寒战、休克和特征性下肢血性大疱样皮损以及皮肤和肌肉坏死等,进展极为迅速,多数病例于 48 h 内死于多器官功能衰竭(MOF),病死率超过 50%,对于进展为感染性休克的患者,病死率可达 70%以上^[1-2]。

1 病原学

创伤弧菌是多形的革兰阴性杆菌,隶属于弧菌属。镜下典型的表现为逗点状,也可以呈直棒状或球粒状。它的运动借助于单极鞭毛,无芽孢、无异染颗粒,氧化酶阳性、触酶阳性,拉丝试验阳性,需氧和厌氧条件下均能生长。其在含质量分数为 0.5% 的 NaCl 培养基上生长良好,不能在无盐的环境中生长,是一种嗜盐菌,自然生存在少污染的温暖海水中,

但在水温低于 17℃ 或污染的海水中难以找到创伤弧菌,经常寄生在贝壳内的海洋生物中。携带在海产品中的创伤弧菌在室温下可以大量繁殖,但可以经冰冻或煮沸而被杀灭。细菌比较容易从血液及表皮的坏死组织中培养到^[3]。

2 流行病学

创伤弧菌脓毒症发病主要集中在热带和亚热带沿海城市与地区,在美国、欧洲、亚洲多处(日本、新加坡、泰国)均有报道,在我国主要流行于台湾省和香港等地。近年来,浙江沿海温州地区相继报道了 20 余例创伤弧菌脓毒症病例。美国(181 例,1988—1996 年)、日本(185 例,1975—2005 年)、我国台湾省(84 例,1995—2000 年)等地历时较长、病例数较多的流行病学调查结果及温州地区临床病例特点表明,创伤弧菌脓毒症发病具有明显的季节性,多出现在 3—11 月,夏季是发病高峰^[2,4-6],海面水温在 23~29℃ 为发病高峰。带菌海水、牡蛎等贝壳类海生动物是创伤弧菌感染性疾病的主要传播媒介。感染途径主要包括生食带菌海鲜和肢体破损创口接触带菌海水等^[3,4-6]。但对温州地区患者的流行病学研究表明,12 例患者中仅 5 例有生食海鲜或海水接触史,其余 7 例患者感染途径尚不明确。易感人群包括慢性肝病(肝硬化、酒精性肝病等)、血色病、获得性免疫缺陷综合征、恶性肿瘤、免疫抑制和胃酸缺乏状态、慢性肾功能不全、糖尿病等患者^[1]。男性明显多于女性,男:女为 3:1~8:1;绝大多数病例发生在

基金项目:浙江省教育厅科技基金资助项目(20020438);浙江省温州市科技局重大项目(Y2004A004)

作者单位:325000 浙江,温州医学院附属第一医院

作者简介:卢中秋(1964-),男(汉族),浙江省人,教授,硕士生导师,主任医师,主要研究方向为危重病的基础与临床研究,Email: lzq640815@163.com。

暴露后 7~14 d。

3 病理

创伤弧菌脓毒症患者下肢病变活体检查^[7]:光镜下见棘细胞溶解,真皮胶原凝固性坏死,血管内皮坏死脱落,血管壁纤维蛋白样坏死,皮下组织出血伴中性粒细胞浸润。电镜下见皮肤局灶性胶原纤维溶解,鳞状上皮间隙扩大,线粒体见空泡,真皮组织间质水肿,细胞内外见散在分布的弧形微生物及细菌鞭毛;肌肉肌浆网扩张,肌膜下水肿,肌细胞核固缩,肌丝排列紊乱、溶解;脂滴呈网状,脂肪溶解;坐骨神经轴索呈空泡变性;股动脉内膜水肿、胶原断裂,内皮细胞脱落、空泡变性,内弹力板疏松、溶解,平滑肌细胞线粒体部分空泡变性;股静脉内皮下部分胶原纤维溶解,空泡形成,弹力板模糊,平滑肌细胞线粒体空泡变性。

创伤弧菌脓毒症动物模型提示有多脏器损害,超微结构检查发现以肺、肝、肾脏的病变最严重^[8]。肺泡Ⅱ型上皮细胞线粒体空泡变性,板层小体明显减少,间质水肿,胶原纤维疏松、部分溶解,肺泡腔内见大量炎性细胞;肝细胞线粒体肿胀、空泡变性,滑面内质网(SER)极度扩张呈囊状,内皮细胞肿胀,可见库普弗细胞吞噬嗜创弧菌现象;肾脏局部肾小管急性坏死,胞浆溶解,细胞膜破裂;脑毛细血管瘤与胶质细胞间隙呈轻度扩张,多数棘突水肿明显;心脏局灶性肌丝溶解或溶解,伴间质水肿。

4 临床表现

创伤弧菌脓毒症患者主要临床表现有:急起发热、寒战、休克和特征性大疱样皮损;绝大多数患者体温 37.5℃,伴有寒战,部分患者体温可高达 40℃以上,休克患者体温可不升;65%的患者起病 24~48 h 内出现血性大疱样皮损,是脓毒症患者的早期特征性表现^[4,9-10]。病变往往从下肢远端开始,起初出现剧烈疼痛、肿胀,继而皮肤发红、瘀斑,出现下肢蜂窝织炎,伴张力性水疱并迅速转为典型的紫色血性大疱,数小时内可累及整个下肢,甚至躯干。43%的患者出现低血压并发展为休克,出现少尿,无尿。创伤弧菌脓毒症病情进展极为迅速,多数病例于 48 h 内死于 MOF,病死率超过 50%,进展为感染性休克患者病死率更是高达 70%以上。

5 实验室检查

5.1 血液检查:白细胞增加或降低,中性粒细胞升高,血红蛋白和血小板可降低。血肌酐、尿素氮升高;血清肌酸激酶(CK)明显升高,其升高的水平标志着肌肉坏死的严重程度;凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)延长。血气分析:低氧血症、低碳酸血症、代谢性酸中毒^[3]。动物实验证实脓毒症早期血清中促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)明显升高,中后期时抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)水平逐渐增高^[11];血浆中 mCD14 水平随着脓毒症的进展逐渐增高^[12];凝血因子抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性水平与多器官损伤程度具有良好的相关性,可以作为判断病情严重程度的指标之一^[13]。

5.2 病原学检查:血液培养可分离出创伤弧菌,还可从渗出液、脑脊液中找到或培养出创伤弧菌。应用抗菌药物后,血液培养阳性率明显降低,而组织或血疱液培养阳性率仍很高。

5.3 影像学检查:肺部 X 线片及计算机断层扫描(CT)检查可表现为双肺渗出性改变;B 超见肝、脾肿大,部分患者可见腹水。患肢 B 超可见炎性暗区。

6 诊断依据及鉴别诊断

6.1 诊断依据:2002 年 Morris 等^[14]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病史。我们的流行病学资料显示,相当一部分患者无生

食海鲜病史,因此在 Morris 提出的诊断标准基础上,归纳我们的临床病例特点,提出了创伤弧菌脓毒症的早期临床诊断标准^[15]。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。③4—11 月份发病,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。该标准细化了 Morris 提出的创伤弧菌脓毒症临床诊断标准,并且将生食海鲜史或海水接触史列为次要诊断标准,可避免病原接触史不明的患者漏诊。创伤弧菌脓毒症的确诊仍需血培养、血液或组织液培养出病原菌为依据。磁共振成像(MRI)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。

6.2 鉴别诊断:创伤弧菌脓毒症应与下肢蜂窝织炎、下肢血栓性疾病、糖尿病足、大疱性皮肤病等鉴别。这些疾病较少引起多脏器功能不全,进展缓慢,创面病原学检查可以明确。

7 治疗方案

7.1 抗感染治疗:选择敏感抗菌药物治疗是提高创伤弧菌脓毒症患者存活率的关键。Bowdre 等^[16]通过小鼠实验已证实,创伤弧菌对氨基苄西林、羧苄西林、头孢唑林、头孢噻肟、红霉素、庆大霉素、四环素等多种抗生素均敏感,并证实四环素对创伤弧菌最为有效。美国疾病预防控制中心(CDC)长久以来以三代头孢菌素联合四环素类药物作为治疗创伤弧菌感染的推荐方案。我们通过动物实验及临床治疗研究,结果显示,创伤弧菌脓毒症治疗应遵循早期、联合、足量的用药原则,早期使用各类抗菌药物均有较好的疗效,但在感染中晚期或严重感染时四环素类药物、泰能疗效较差,而以三代头孢菌素联合喹诺酮类药物治疗效果最佳^[17-18]。我国台湾的 Tang 等^[19]研究也证实喹诺酮类药物疗效优于四环素类药物。临床上,严重创伤弧菌感染多见于慢性肝病患者,且发病后常伴有多脏器功能不全,四环素类药物作为一线药物应用让人心存顾虑。因此,创伤弧菌脓毒症的早期诊断一旦成立,我们推荐早期、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(如左旋氧氟沙星等)治疗 7~10 d。不推荐单独使用泰能、多西环素治疗。

7.2 早期外科治疗:Halow 等^[20]对 7 例创伤弧菌感染患者在入院 46 h 内进行外科手术暴露和清创,明显缩短了患者住重症加强治疗病房(ICU)的时间。我们在早期经验性联用抗生素等综合治疗的基础上,对 5 例菌性脓毒症患者进行早期切开减压、引流的外科治疗,并外用磺胺米隆液和氯霉素处理创面,5~7 d 后待病情稍平稳后行清创加中厚皮移植术,其中 2 例病情严重者血清 CK 明显升高、肌肉坏死严重者在 1 周左右行截肢治疗,5 例患者均抢救成功^[21]。因此,早期切开减压、引流或截肢等外科治疗对降低创伤弧菌脓毒症患者的病死率及致残率有重要意义。

7.3 抗炎治疗:乌司他丁是一种广谱的蛋白酶抑制剂,具有抗炎作用。我们通过对酒精性肝病大鼠创伤弧菌脓毒症模型治疗的实验研究以及对 7 例创伤弧菌脓毒症患者的临床治疗研究发现,早期联合应用大剂量乌司他丁(200~300 kU, 8 h 1 次)治疗,可在一定程度上减轻多个重要脏器的损伤^[17-18]。孙来芳等^[22]研究也发现,联合应用乌司他丁能通过改变外周血中性粒细胞凋亡滞滞现象而明显改善创伤弧菌

脓毒症大鼠预后。应斌宇等^[23]和高仲雷^[24]分别总结了 12 例和 19 例创伤弧菌脓毒症患者临床资料,均认为糖皮质激素不能改善预后,甚至可能增加病死率。其他抗炎药物的应用目前尚缺乏相关研究。

7.4 支持对症治疗:一旦诊断为创伤弧菌脓毒症的患者应立即转入 ICU,实时监测病情变化,并针对患者病情给予支持对症处理。如发现患者出现低血压或乳酸酸中毒,应立即开始复苏治疗,一般选用晶体和胶体交替补液扩容,根据血压、中心静脉压(CVP)、血细胞比容调整补液种类、速度及总量。对于液体复苏难以维持血压的患者可联合选用血管活性药物(如多巴胺、去甲肾上腺素、硝普钠等),并及时停用。如患者合并急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征(ARDS),应及早予无创正压通气或有创呼吸机辅助治疗。监测患者凝血系统及脏器功能,防治弥散性血管内凝血(DIC)、MODS 等。对于具有多脏器功能不全倾向的患者可行连续性血液净化(CBP)治疗,可通过循环对流和吸附作用清除部分炎症介质,改善患者预后。

8 预防

加强向广大民众宣教生食海鲜或接触海水对慢性肝病等患者的危险性,提倡科学的饮食方法;通过在餐馆或海产品零售店的门口张贴警示性的宣传标语,引起民众的重视;规范海产品加工的处理过程;对职业暴露者,眼罩、手套能起到保护作用;内科医护人员尤其是肝病专科医生可以在平时接诊慢性肝病患者时积极对其进行宣教,提高患者的自我防范意识。

参考文献

[1] Hlady W G, Klontz K C. The epidemiology of *Vibrio* infections in Florida, 1981—1993 [J]. *J Infect Dis*, 1996, 173(5): 1176-1183.

[2] 卢中秋, 邹长林, 李乘熙, 等. 12 例创伤弧菌败血症的流行病学特点 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(10): 900.

[3] 卢中秋, 李景荣. 创伤弧菌脓毒症研究进展 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(7): 439-441.

[4] Shapiro R L, Altekruze S, Hutwagner L, et al. The role of Gulf Coast oysters harvested in warmer months in *Vibrio vulnificus* infections in the United States, 1988—1996. *Vibrio Working Group* [J]. *J Infect Dis*, 1998, 178(3): 752-759.

[5] Oishi H, Ura Y, Mitsumizo S, et al. A collective review of *Vibrio vulnificus* infection in Japan [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2006, 80(6): 680-689.

[6] Hsueh P R, Lin C Y, Tang H J, et al. *Vibrio vulnificus* in Taiwan [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(8): 1363-1368.

[7] 吴斌, 卢中秋, 赵初环, 等. 创伤弧菌脓毒症的病变组织细胞超微结构研究 [J]. *浙江医学*, 2004, 26(10): 721-722, 725.

[8] 赵初环, 卢中秋, 李惠萍, 等. 酒精性肝病大鼠创伤弧菌脓毒症各脏器的超微结构观察 [J]. *中国急救医学*, 2005, 25(11): 818-820.

[9] Gulig D A, Bourdage K L, Starks A M. Molecular pathogenesis of *Vibrio vulnificus* [J]. *J Microbiol*, 2005, 43 Spec No: 118-131.

[10] 卢中秋, 李乘熙, 黄唯佳, 等. 创伤弧菌败血症的临床和流行病学特点 [J]. *中华预防医学杂志*, 2003, 37(6): 378.

[11] 李海燕, 梁欢, 卢中秋, 等. 抗菌药物对创伤弧菌脓毒症大鼠血清抗炎/促炎细胞因子的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1): 53-54.

[12] 卢中秋, 梁欢, 李景荣, 等. 大鼠创伤弧菌脓毒症时外周血脂多糖受体 mCD14 的表达及其动态变化 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2006, 1(2): 152-155.

[13] 洪广亮, 卢中秋, 邱俏檬, 等. 酒精性肝病大鼠创伤弧菌脓毒症凝血因子的动态变化 [J]. *中国急救医学*, 2007, 27(11): 999-1001.

[14] Morris J G. "Non-cholera" *Vibrio* species // Blaser M J, Smith P D, Ravdin J I, et al. *Infections of the gastrointestinal tract* [M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 167-169.

[15] 卢中秋, 邱俏檬, 李景荣, 等. 弧菌性脓毒血症的早期临床诊断与治疗 [J]. *中国急救医学*, 2004, 24(9): 652-654.

[16] Bowdler J H, Hull J H, Cocchetto D M. Antibiotic efficacy against *Vibrio vulnificus* in the mouse; superiority of tetracycline [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1983, 225(4): 595-598.

[17] 卢中秋, 赵初环, 李惠萍, 等. 抗菌药物联合乌司他丁对酒精性肝病大鼠创伤弧菌脓毒症的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(7): 474-478.

[18] 李景荣, 卢中秋, 赵初环, 等. 抗菌药物联合乌司他丁治疗致病性弧菌感染性脓毒血症 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6): 373-374.

[19] Tang H J, Chang M C, Ko W C, et al. In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(11): 3580-3584.

[20] Halow K D, Harner R C, Fontenelle L J. Primary skin infections secondary to *Vibrio vulnificus*: the role of operative intervention [J]. *J Am Coll Surg*, 1996, 18(4): 329-334.

[21] 卢中秋, 卢才教, 程俊彦, 等. 弧菌感染性脓毒症的早期外科治疗 [J]. *中华创伤杂志*, 2005, 21(4): 229-230.

[22] 孙来芳, 潘利伟, 应斌宇, 等. 乌司他丁对严重脓毒症大鼠外周血各细胞因子水平及中性粒细胞凋亡的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2005, 9(5): 776-778.

[23] 应斌宇, 孙来芳, 周丽萍, 等. 慢性肝病并发创伤弧菌败血症 12 例临床研究 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(4): 247-248.

[24] 高仲雷. 原发性创伤弧菌败血症 19 例分析 [J]. *浙江临床医学*, 2004, 6(2): 135-136.

(收稿日期: 2007-02-10 修回日期: 2007-11-20)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》
 中国科协主管, 中国中西医结合学会主办, 国家级核心期刊
 全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-93; 也可刊社订阅
 社刊地址: 天津市和平区睦南道 122 号 邮编: 300050