

• 临床病例 •

体外膜肺氧合治疗恙虫病并多器官功能衰竭 1例

许少峰 李达滨 李文锦 刘承章

中国澳门特别行政区镜湖医院重症医学科, 中国澳门 00853

通信作者: 李达滨, Email: dabinlee@yahoo.com.hk

【摘要】 恙虫病是立克次体引起的急性传染病,在中国澳门偶有感染个案报道,危重症的个案更是罕见。由于恙虫病患者的临床症状呈非特异性及多样性,若不能及时诊治,病情可进展致多器官功能障碍综合征(MODS),出现严重的急性呼吸窘迫综合征(ARDS),甚至死亡。中国澳门镜湖医院重症监护病房(ICU)2021年9月30日收治1例恙虫病伴MODS患者,结合患者郊外活动史(接触恙虫幼虫)、临床症状、体征(腹部皮肤发现恙虫病特有焦痂)及实验室相关检查(外斐氏试验阴性),诊断为恙虫病伴MODS。入院后给予抗感染、纠正凝血功能障碍、气管插管机械通气、去甲肾上腺素维持血压、连续性肾脏替代治疗(CRRT)无明显改善。启动静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)支持。VV-ECMO初始设定血流量 5 L/min ($70\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$),转速 $3\ 500\text{ r/min}$,吸入氧浓度(FiO_2) 1.00 ,肝素抗凝,监测活化凝血时间(ACT) $180\sim 200\text{ s}$,同时调整CRRT脱水水量;ECMO支持9h后氧合改善,ECMO血流量下调至 4 L/min ($58\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)左右,转速 $3\ 000\text{ r/min}$;ECMO治疗4d患者病情好转,逐渐下调ECMO流量及 FiO_2 ;于入院5d撤离ECMO支持。持续呼吸机支持8d后,患者成功脱机并拔除气管插管;入院11d停止CRRT改为间断血液透析治疗;入院12d患者病情稳定转出ICU。之后患者自主尿量逐渐增加,各器官功能恢复正常,住院36d后康复出院。

【关键词】 恙虫病; 多器官功能衰竭; 急性呼吸窘迫综合征; 体外膜肺氧合

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220509-00459

A case of tsutsugamushi disease complicated by multiple organ dysfunction syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation

Xu Shaofeng, Li Dabin, Li Wenjin, Liu Chengzhang

Department of Critical Care Medicine, Kiang Wu Hospital of Macau Special Administrative Region, Macau Special Administrative Region 00853, China

Corresponding author: Li Dabin, Email: dabinlee@yahoo.com.hk

【Abstract】 Tsutsugamushi disease is an acute infectious disease caused by Rickettsia. Occasionally it has been reported in Macau, China. Critical cases are rare. Because the clinical manifestations of tsutsugamushi disease are non-specific and diverse, if not diagnosed and treated in time, the disease may progress to multiple organ dysfunction syndrome (MODS), severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), and even death. A patient with tsutsugamushi disease complicated by MODS was admitted to the intensive care unit (ICU) of Kiang Wu Hospital in Macau, China on September 30, 2021. Combined with the history of outdoor activities (exposure to chigger mite larvae), clinical symptoms and signs (characteristic eschar of tsutsugamushi disease was found on the abdominal skin), related laboratory examinations (Weil-Felix test: negative). Diagnosis of tsutsugamushi disease with MODS. After admission, the patient was treated by anti-infection, correction of coagulation dysfunction, tracheal intubation and mechanical ventilation, noradrenalin to maintain blood pressure, continuous renal replacement therapy (CRRT), but the condition didn't improve significantly. We initiated veno-venous ECMO (VV-ECMO), which was initially setted blood flow to 5 L/min ($70\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), rotate speed to $3\ 500\text{ rpm}$, fractional concentration of inspired oxygen (FiO_2) to 1.00 . Heparin was used as anticoagulant and activated coagulation time (ACT) was kept between 180 and 200 seconds. Meanwhile the speed of fluid removal in CRRT was adjusted. After 9 hours of ECMO support, the oxygenation improved, the blood flow of ECMO was reduced to about 4 L/min ($58\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), rotate speed to $3\ 000\text{ rpm}$. The patient's condition improved after 4 days of ECMO treatment and her ECMO flow rate and FiO_2 could be decreased gradually. On hospital day 5, ECMO was removed. Eight days on mechanical ventilation, the patient was successfully weaned and extubated. On day 11 of hospitalization, weaned the CRRT and turned to intermittent hemodialysis. The patient was transferred out of ICU due to her stable condition on the 12th day hospitalization. After that, her spontaneous urine output increased gradually. The functions of various organs returned to normal. After 36 days of hospitalization, she recovered and was discharged.

【Key words】 Tsutsugamushi disease; Multiple organ dysfunction syndrome; Acute respiratory distress syndrome; Extracorporeal membrane oxygenation

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220509-00459

恙虫病是立克次体引起的急性传染病,鉴于中国澳门的地理位置,每年夏天偶然出现感染个案,鲜有危重症的个案报道。由于恙虫病患者可有咽痛、咳嗽等呼吸道症状,也可出现腹痛、呕吐、腹泻等消化道症状,呈非特异性和多样

性,易出现漏诊或误诊,病情进展可致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),甚至死亡。因此,早期诊断和适当处理至关重要。2021年9月本院重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治1例恙虫病伴MODS

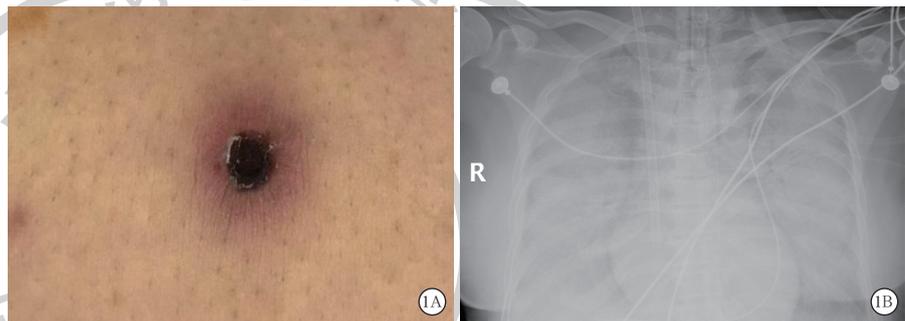
患者,经体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗成功,现报告如下。

1 病例介绍

患者女性,63岁,既往体健。因“咽痛、咳嗽伴发热 10 d,气促 5 d”于 2021 年 9 月 30 日收入本院。患者发病初中期曾 3 次因“咽痛、咳嗽伴发热”至门诊就诊,诊断为急性扁桃腺炎,先后给予阿莫西林及阿莫西林+克拉维酸抗感染治疗,症状无改善,此次急诊就诊疑恙虫病伴 MODS,收入 ICU。入院测体温 38.1 °C,面罩吸氧下(氧流量 5 L/min)脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)0.88,血压 102/57 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),脉搏 132 次/min;意识清楚,呼吸急促,皮肤巩膜黄染,颈、前胸及四肢散在淡红色斑丘疹;咽充血,咽后壁见黄白黏稠痰,双侧扁桃体 II 度肿大,颈前、腋下及右侧腹股沟可触及肿大淋巴结,无压痛;心率 132 次/min,双肺呼吸音粗,可闻及散在湿啰音,右中腹见一直径约 1.5 cm 圆形焦痂,周围有红晕,无触痛和压痛(图 1A),入院当日测外斐氏试验阴性。入院实验室检查显示(表 1),白细胞计数(white blood cell count, WBC)和中性粒细胞比例(neutrophil percentage, NEU%)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、肌钙蛋白 T(troponin T, TnT)及 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平升高,血小板计数(platelet count, PLT)明显下降,凝血时间延长。动脉血气分析示 I 型呼吸衰竭、代谢性酸中毒,血乳酸(blood lactic acid, Lac)水平升高。CT 检查示双肺多发磨玻璃密度影,纵隔、双侧腋区、腹主动脉旁、右侧腹股沟区多发增大淋巴结。

入院后向家属详细询问病史,表示患者发病前常于公园散步。综合患者的郊外活动史(接触恙虫幼虫)、临床症状、体征(腹部皮肤发现恙虫病特有的具有诊断依据的焦痂),结合实验室及其

他相关检查,患者存在呼吸、凝血、肝脏、肾脏系统功能障碍,诊断恙虫病伴 MODS。入院后给予多西环素 100 mg 口服(每日 2 次),因无法排除其他细菌感染,故同时给予氧哌嗪青霉素-他唑巴坦 4.5 g 静脉注射(每 6 h 1 次),输注新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)纠正凝血功能。患者入院后在高流量吸氧条件下仍存在呼吸急促、氧合低,遂给予气管插管机械通气,呼吸机支持参数高。因患者血压低,需去甲肾上腺素维持血压。入院 8 h,患者出现少尿(尿量 <0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹),存在感染性休克、急性肾功能衰竭,故行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。由于呼吸机支持参数高,经床旁支气管镜吸痰及肺复张治疗,患者氧合无明显改善,入院 20 h,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)12 cmH₂O(1 cmH₂O≈0.098 kPa),吸入氧浓度(fractional concentration of inspired oxygen,



注: 1A 为右中腹一直径约 1.5 cm 圆形焦痂,周围有红晕; 1B 为复查时胸部 X 线片,显示双肺渗出明显增多

图 1 1 例 63 岁女性恙虫病合并 MODS 患者体表焦痂(A)和复查时(B)胸部 X 线片

表 1 1 例 63 岁女性恙虫病合并 MODS 患者的实验室检查指标

指标	各时间点指标水平			指标	各时间点指标水平		
	入院时	入院 20 h	入院 12 d		入院时	入院 20 h	入院 12 d
血常规				心功能			
WBC(×10 ⁹ /L)	13.56	16.49	5.73	CK-MB(μg/L)	5.05	6.49	2.45
NEU%	0.819	0.815	0.550	TnT(μg/L)	0.089	0.075	0.015
RBC(×10 ¹² /L)	5.08	5.00	3.17	NT-proBNP(ng/L)	1 430	914	1 020
Hb(g/L)	144	141	91	凝血功能			
HCT(%)	40	33	26	FIB(g/L)	1.09	0.62	3.65
PLT(×10 ⁹ /L)	29	38	132	PT(s)	16.0	17.3	11.4
BAND%	0	0.05	0	APTT(s)	53.1	63.9	26.9
肝肾功				D-二聚体(mg/L)	>10	>10	2
BUN(mmol/L)	23.6	23.0	15.7	PCT(μg/L)	3.06	2.34	0.29
SCr(μmol/L)	245	198	206	动脉血气分析			
ALT(U/L)	151	137	56	pH 值	7.39	7.32	7.34
AST(U/L)	205	187	52	PaO ₂ (mmHg)	58.4	60.5	129
TBil(μmol/L)	132.8	130.6	30.8	PaCO ₂ (mmHg)	24.4	23.0	39.4
DBil(μmol/L)	83.3	79.4	15.7	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	14.6	12.0	20.9
IBil(μmol/L)	49.5	51.2	15.1	Lac(mmol/L)	6.0	5.6	0.5

注: MODS 为多器官功能障碍综合征, WBC 为白细胞计数, NEU% 为中性粒细胞比例, RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, HCT 为血细胞比容, PLT 为血小板计数, BAND% 为嗜中性杆状细胞比例, BUN 为血尿素氮, SCr 为血肌酐, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, IBil 为间接胆红素, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, TnT 为肌钙蛋白 T, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, FIB 为纤维蛋白原, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, HCO₃⁻ 为碳酸氢根, Lac 为血乳酸; 1 mmHg≈0.133 kPa

FiO₂) 1.00, SpO₂ 0.89 ~ 0.90, 动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 60.5 mmHg, 动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 35.7 mmHg, 氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 60.5 mmHg, 急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 26 分, MODS 评分 17 分, 心电监护显示快速心房颤动, 复查胸部 X 线片显示双肺渗出明显增多 (图 1C)。经与家属商量, 同意启动静脉-静脉 ECMO (veno-venous ECMO, VV-ECMO) 支持, 初始设定血流量 5 L/min (70 mL · kg⁻¹ · min⁻¹), 转速为 3 500 r/min, FiO₂ 1.00, 肝素抗凝, 监测活化凝血时间 (activated coagulation time, ACT) 180 ~ 200 s, 同时调整 CRRT 脱水量。因患者出现胃潴留影响口服药物疗效, 故加用阿奇霉素静脉注射 (首剂 500 mg, 之后 250 mg, 每日 1 次)。在 ECMO 支持 9 h 后患者氧合改善, 下调 ECMO 血流量至 4 L/min (58 mL · kg⁻¹ · min⁻¹) 左右, 转速 3 000 r/min; 继续治疗 4 d, 病情好转, 逐渐下调 ECMO 流量及 FiO₂, 于入院 5 d 撤离 ECMO 支持。持续呼吸机支持 8 d 后, 患者成功脱机并拔除气管插管; 入院 11 d 停止 CRRT 改为间断血液透析治疗; 入院 12 d 患者病情稳定转出 ICU。之后患者自主尿量逐渐增加, 各器官功能恢复正常, 于住院 36 d 后康复出院。

2 讨论

恙虫病又称丛林斑疹伤寒, 主要是被带有恙虫病立克次体 (又称恙虫病东方体) 的恙虫幼虫叮咬而感染的急性传染病^[1]。恙虫病东方体是一种专性细胞内革兰阴性细菌, 当人体被叮咬后, 病原体在叮咬部位繁殖, 并首先聚集在区域淋巴结中, 形成具特异性的局灶性皮肤坏死区域 (皮肤溃疡或焦痂), 伴区域淋巴结肿大。随着菌血症的发生, 细菌扩散至身体各个器官, 包括皮肤、淋巴结、脑、心脏、肺、肾、肝脏和脾脏^[2], 临床表现为突然起病, 高热, 呈弛张热或稽留热, 伴畏寒、头痛、肌肉酸痛、恶心、食欲下降、乏力等, 伴随症状多呈非特异性及多样性, 早期可以呼吸道症状为主, 表现为咽痛、咳嗽、鼻塞、流涕、胸痛及气促等呼吸道症状, 查体可见咽部充血、扁桃体肿大、肺部啰音, 从而误诊为呼吸系统疾病, 初诊误诊为急性上呼吸道感染的概率可达 30%^[3]。据国内报道, 恙虫病的误诊率可达 56%^[4]。本例患者以咽痛为主要症状, 因咽痛伴发热先后 3 次就诊均误诊为上呼吸道感染。这与中国澳门地区的恙虫病感染率不高, 临床一线医生缺乏对该病的深入认识有关。

临床上可用血清学检测帮助诊断。一般实验室易于获取的外斐氏试验利用血清中恙虫病东方体抗体可与变形杆菌 OXk 株发生凝集反应, 从而提供诊断依据, 但敏感度极低。间接荧光抗体试验 (indirect fluorescent antibody test, IFA) 是临床上常用的诊断方法, 通过对比急性期和恢复期的特异性抗体效价来诊断, 但因恙虫病东方体的血清型种类众多, 诊断缺乏标准化而受限。酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测恙虫病东方体的免疫球蛋白 (immunoglobulins, IgM、IgG), 具有高特异度和敏感度。聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 可帮助

早期诊断^[5-6]。但因中国澳门地区历年感染恙虫病的病例数少, 本地区的实验室仅提供外斐氏试验。

恙虫病患者早期如不能及时诊治, 随着细菌的全身传播, 会出现间质性肺炎、心肌炎、脑膜脑炎、肝炎、急性肾损伤、急性胰腺炎、急腹症, 甚至并发急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 及 MODS^[7], 此时患者的病死率明显增加^[8-10]。其中, ARDS 是恙虫病的严重并发症之一, 对一项来自五大洲 50 个国家 459 个 ICU 的 3 022 例诊断 ARDS 患者的前瞻性队列研究显示, 重度 ARDS 发病率为 23.4%, 住院病死率为 46.1%, 病死率随着 ARDS 严重程度的增加而增加^[11]。Keller 等^[12]通过建立模仿自然传播途径的小鼠足垫感染模型, 发现肺和心脏的细菌量高于其他器官, 在感染高峰期时为菌血症, 肺中测定的细菌量高于其他器官。一项临床研究也提示呼吸系统具有易感性, 116 例入住 ICU 的重症患者中, 96.6% 出现呼吸功能不全或呼吸衰竭, 其中 70% 的患者需要有创呼吸机支持通气^[13]。ARDS 死亡患者的肺部检查结果显示, 患者肺部存在明显水肿和出血, 显微镜检查示弥漫性肺泡损伤伴透明膜形成, 间质性肺炎伴炎性细胞浸润^[14]。对于恙虫病致 ARDS 的发病机制, 目前的研究显示, 恙虫病的感染可激活肺内皮细胞, 使内皮细胞死亡, 导致中性粒细胞和巨噬细胞募集, 进一步分泌趋化因子募集炎症免疫细胞, 加大对肺的损伤^[15-16]。内皮细胞感染和炎症性免疫细胞的增多导致肺内皮细胞的屏障被破坏, 血管的完整性丧失, 血浆和血浆蛋白流出, 出现微出血或小血管血栓形成。上皮细胞受损, 其产生表面活性剂及对肺泡液的清除能力丧失^[17], 临床上出现明显的低氧血症、弥漫性双侧肺浸润、肺水肿、肺顺应性下降和功能残气量下降。

根据柏林定义, ARDS 是患者暴露于危险因子 7 d 内出现急性弥漫性肺部炎症反应伴肺泡-毛细血管膜通透性增加所造成的水肿, 临床特点包括低氧合、低肺顺应性、多生理死腔与双侧 X 线阴影, 且无法以积液、肺塌陷或肺结节解释^[18]。在使用 PEEP ≥ 5 cmH₂O 的前提下, 根据 PaO₂/FiO₂ 以 300、200 和 100 mmHg 3 个点为界将 ARDS 分为轻、中、重度。国内有研究指出, 重症患者中发生 ARDS 的危险因素包括误吸、有酗酒史、脓毒症、肺炎及 APACHE II 评分升高, 而高龄和出现感染性休克会增加 ARDS 患者 28 d 死亡风险^[19]。

ARDS 是 MODS 的重要组成部分, 因此治疗 ARDS 是防治 MODS 的重要部分, 对于重度 ARDS 患者, 应早期积极行机械通气纠正低氧血症, 改善组织细胞缺氧, 但机械通气过程中可因容积伤和气压伤等机械性损伤导致呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-associated lung injury, VALI), 一些分子生物机制造成的生物性损伤也参与了 VALI 的发病过程^[20]。小潮气量保护性肺通气 (≤ 6 mL/kg) 及适当高水平的 PEEP 仍是处理 ARDS 的基石, 小潮气量通气能减轻机械通气诱导的肺泡过度扩张对肺组织的损伤, 适当高水平的 PEEP 可减少肺内分流, 改善动脉氧合, 并可减少暴露于肺泡关闭的肺组织量, 降低 VALI 的风险。对于严重 ARDS, 当患者已采用最优化的机械通气策略仍难以改善氧合, 出现严重低氧血症和

继发性器官功能障碍时,建议在积极治疗原发病的同时连续 48 h 使用神经肌肉阻滞剂,每日行俯卧位通气 12~16 h,考虑肺复张及 ECMO 改善低氧血症、清除二氧化碳(CO₂)^[21-22]。ECMO 可通过提高患者的动静脉氧分压以迅速纠正低氧血症,同时改善组织的氧耗量、氧输送及氧摄取率,进而稳定血流动力学,改善病情^[23]。鉴于使用经验、人力配备及使用并发症的诸多考虑,本例患者未使用俯卧位通气。

在对重度 ARDS 患者使用 ECMO 的研究中,一项多中心随机常规呼吸支持与体外膜肺氧合治疗严重成人呼吸衰竭试验(conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure, CESAR 试验)纳入 180 例重度患者,结果显示,ECMO 组 6 个月生存且无严重残疾率显著高于非 ECMO 组(63% 比 47%)^[24];另一项随机体外膜肺氧合治疗严重急性呼吸窘迫综合征试验(extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome, EOLIA 试验)纳入 249 例行机械通气 < 7 d 的重度 ARDS 患者,结果显示,ECMO 组 60 d 病死率较非 ECMO 组降低 11%(35% 比 46%),差异虽无统计学意义($P > 0.05$),但可观察到早期使用 ECMO 治疗的生存率高于晚期患者(发病后 2 d 生存率高于发病后 6 d 生存率(65% 比 43%)^[25],故提出重度 ARDS 患者应早期接受 ECMO 治疗而不是作为最后的抢救措施。H1N1 流行期间,ECMO 被用于治疗 and 抢救严重甲型 H1N1 肺炎相关的可逆性急性呼吸衰竭及重度 ARDS 患者,发现 ECMO 前机械通气的持续时间是死亡的独立预测因子,故建议患者一旦开始机械通气便尽早开始 ECMO 支持可能会提高生存率^[26]。早期进行 ECMO 治疗的好处为,ECMO 期间允许患者进行超保护性机械通气,可最大限度减少机械通气对肺造成的创伤,在疾病可能演变到破坏性纤维化之前,让肺得到充分的休息及康复。同样,对于危重型新型冠状病毒感染的患者,在有创机械通气下仍处于低氧合状态或合并 PaCO₂ 升高等指征时,也应尽早给予 ECMO 治疗^[27]。

近年来,恙虫病在全世界流行地区的发病率呈上升趋势,重症患者比例也逐渐增多,当重症患者需机械通气且已采用最优化的机械通气策略但仍难以改善氧合时,应尽早考虑 VV-ECMO 支持以改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李兰娟,任红. 传染病学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [2] Tseng BY, Yang HH, Liou JH, et al. Immunohistochemical study of scrub typhus: a report of two cases [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2008, 24 (2): 92-98. DOI: 10.1016/S1607-551X(08)70103-7.
- [3] 刘仕欣,吕美光,林汉生. 以呼吸道症状为主要表现的恙虫病 96 例误诊分析 [J]. 临床误诊误治, 2010, 23 (12): 1153-1154. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2010.12.029.
- [4] 廖云珍,叶晓光,罗润齐. 恙虫病误诊原因分析 [J]. 广东医学, 2010, 31 (4): 488-490. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2010.04.036.
- [5] Paris DH, Dumler JS. State of the art of diagnosis of rickettsial diseases: the use of blood specimens for diagnosis of scrub typhus, spotted fever group rickettsiosis, and murine typhus [J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29 (5): 433-439. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000298.
- [6] Koraluru M, Bairy I, Varma M, et al. Diagnostic validation of

- selected serological tests for detecting scrub typhus [J]. Microbiol Immunol, 2015, 59 (7): 371-374. DOI: 10.1111/1348-0421.12268.
- [7] Peter JV, Sudarsan TI, Prakash JA, et al. Severe scrub typhus infection: clinical features, diagnostic challenges and management [J]. World J Crit Care Med, 2015, 4 (3): 244-250. DOI: 10.5492/wjccm.v4.i3.244.
- [8] 王原平,符照康,符子前. 恙虫病合并多器官功能障碍综合征患者临床及预后分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13 (3): 202-203. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2004.03.021.
- [9] Griffith M, Peter JV, Karthik G, et al. Profile of organ dysfunction and predictors of mortality in severe scrub typhus infection requiring intensive care admission [J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18 (8): 497-502. DOI: 10.4103/0972-5229.138145.
- [10] Zhao DY, Zhang YJ, Yin ZQ, et al. Clinical predictors of multiple organ dysfunction syndromes in pediatric patients with scrub typhus [J]. J Trop Pediatr, 2017, 63 (3): 167-173. DOI: 10.1093/tropej/fmw066.
- [11] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [12] Keller CA, Hauptmann M, Kolbaum J, et al. Dissemination of *Orientia tsutsugamushi* and inflammatory responses in a murine model of scrub typhus [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8 (8): e3064. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003064.
- [13] Griffith M, Peter JV, Karthik G, et al. Profile of organ dysfunction and predictors of mortality in severe scrub typhus infection requiring intensive care admission [J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18 (8): 497-502. DOI: 10.4103/0972-5229.138145.
- [14] Hsu YH, Chen HL. Pulmonary pathology in patients associated with scrub typhus [J]. Pathology, 2008, 40 (3): 268-271. DOI: 10.1080/00313020801911488.
- [15] Trent B, Fisher J, Soong L. Scrub typhus pathogenesis: innate immune response and lung injury during *Orientia tsutsugamushi* infection [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2065. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02065.
- [16] Huang XF, Xiu HQ, Zhang SF, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 1264913. DOI: 10.1155/2018/1264913.
- [17] Fanelli V, Ranieri VM. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 Suppl 1: S3-S8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-340MG.
- [18] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [19] 葛庆岗,姚智渊,王铁华,等. 急性呼吸窘迫综合征发生及预后危险因素的多中心前瞻性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 773-779. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.11.002.
- [20] 陈林,尚游,姚尚龙. 机械通气所致肺损伤的分子生物学机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (2): 126-128. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.02.015.
- [21] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome [J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6 (1): e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
- [22] Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome [J]. Ann Intensive Care, 2019, 9 (1): 69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9.
- [23] 李建伟,梁宏开,吴桂深,等. 体外膜肺氧合在成人急性呼吸窘迫综合征中的临床应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.013.
- [24] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 374 (9698): 1351-1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
- [25] Combes A, Schmidt M, Hodgson CL, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (12): 2464-2476. DOI: 10.1007/s00134-020-06290-1.
- [26] Sukhal S, Sethi J, Ganesh M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Card Anaesth, 2017, 20 (1): 14-21. DOI: 10.4103/0971-9784.197820.
- [27] 深圳市新型冠状病毒肺炎救治重症医学专家组. 深圳重症(重型/危重型)新型冠状病毒肺炎诊疗指引(共识版) [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.002.

(收稿日期: 2022-05-09)