·临床病理讨论·

糖尿病肾病合并起搏器感染、胸骨后脓肿及感染性心内膜炎1例

温雯,李月红*,庄震,李敏侠
(清华大学附属北京清华长庚医院肾脏内科,北京 102218)

【摘 要】 糖尿病伴多器官并发症的诊治复杂,同时合并心血管疾病、肾脏病及起搏器感染等更为困难。本文报道1例患有糖尿病肾病、肾功能不全、陈旧性心肌梗死、糖尿病足、脓毒血症、起搏器感染、胸骨后脓肿、骨髓炎和感染性心内膜炎的病例,经肾脏替代治疗(RRT)、足部清创换药、拔除起搏器和足疗程抗生素后治疗病情好转。本病例的诊治提示我们糖尿病肾功能衰竭合并起搏器感染患者要及时拔除起搏器并应用足量敏感抗生素,早期RRT或可使患者获益。

【关键词】 糖尿病肾病;糖尿病足;起搏器感染;肾脏替代治疗;感染性心内膜炎
【中图分类号】 R587.2;R692.5;R459.5;R632.5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.07.126

Diabetic nephropathy complicated with pacemaker infection, substernal abscess and infective endocarditis: one case report

WEN Wen, LI Yue-Hong*, ZHUANG Zhen, LI Min-Xia
(Department of Nephrology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

【Abstract】 It is quite complicated to diagnose and treat diabetes mellitus with multiple organ complications, especially in the cases complicated with cardiovascular disease, nephropathy and infection of pacemaker. Here we reported a patient suffering from diabetic nephropathy, but presenting with renal insufficiency, prior myocardial infarction, diabetic foot, further developed sepsis, pacemaker infection, substernal abscess, osteomyelitis and infective endocarditis as well. His condition turned stable after renal replacement therapy, debridement and dressing in his feet, removing pacemaker and full course of antibiotics. The diagnosis and treatment of the case remind us that for the diabetic nephropathy patients complicated with pacemaker infection, it is important to remove the pacemaker in time and prescript full course of antibiotics according to the results of antibiotic sensitivity test. Early renal replacement therapy may be beneficial to the prognosis of such cases.

【Key words】 diabetic nephropathy; diabetic foot; pacemaker infection; renal replacement therapy; infective endocarditis
This work was supported by Beijing Tsinghua Changgung Hospital Fund (12015C1034).
Corresponding author: LI Yue-Hong, E-mail: liyuehong0616@163.com

1 病例摘要

患者,男性,66岁,主因“双下肢水肿1年,加重伴高热、尿量减少1月余。”于2016年7月8日入院。患者1年前出现双下肢水肿,累及双侧小腿,自觉尿中泡沫增多,未诊治。1个多月前无明显诱因出现发热,体温最高39°C,伴畏寒、寒战,并出现尿量减少,双下肢水肿加重,累及阴囊及腰骶部,伴喘憋、不能平卧。2 d前开始出现无尿,就诊我院急诊。查血常规示白细胞(white blood cells, WBC) 14.87×10^9/L,血红蛋白(hemoglobin, Hb) 89.0 g/L,肌酐(creatinine, Cr) 342.1 μmol/L,白蛋白(albumine, ALB)26.6 g/L;尿常规示蛋白(protein, PRO) 3+;血气示酸碱度(pH)7.422,二氧化碳分压(PCO_2) 36.0 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),氧分压(PO_2) 74.0 mmHg,碳酸氢根(HCO_3^-)23.3 mmol/L,氧饱和度(SO_2)95.5%,血培养回报“革兰氏阳性菌”;胸部CT示“双肺渗出性改变,肺水肿可能性大,双侧少量胸腔积液”;为进一步诊治收入院。患者自发病以来,精神差,食欲、睡眠可,大便每日3次,为少量黄色稀便,小便量少。

既往、个人、家族史 24年前诊断为“2型糖尿病”;1年前出现双侧“糖尿病足”,并于外院行左足第2、3、4趾截趾术;1个月前足部伤口细菌培养提示铜绿假单胞菌。11年前患“急性心肌梗死”,行保守治疗,后长期冠心病二级预防治疗。6年前动态心电图(Holter)提示“长R-R间歇”4.7 s,行心脏起搏器植入术。对青霉素过敏。有长期大量吸烟史,有糖尿病家族史。

体格检查 体温38.5°C,脉搏68次/min,呼吸18次/min,血压127/76 mmHg。肾病面容,半卧位,喘憋貌,神志清楚,皮肤黏膜苍白,无发绀,双肺呼吸音粗,双下肺呼吸音低,可闻

收稿日期:2017-02-27;**修回日期**:2017-06-12
基金项目:北京清华长庚医院青年启动基金(12015C1034)
通信作者:李月红,Email:liyuehong0616@163.com

及湿性啰音。心界左大,心律不齐,二尖瓣、三尖瓣听诊区可闻及4/6级收缩期杂音,无心包摩擦音。腹部膨隆,腹壁水肿,无压痛、反跳痛及肌紧张,肠鸣音正常,移动性浊音(+)。双下肢皮肤粗糙,重度可凹性水肿,阴囊水肿明显,左足第2、3、4趾截趾,双足可见深洞伤口并有脓性渗出物(图1)。



图1 患者糖尿病足,足部可见深洞及脓性渗出

Figure 1 Diabetic foot with deep hole and purulent discharge

诊疗经过 入院考虑糖尿病肾病、慢性肾功能不全急性加重、心力衰竭、肺水肿、脓毒血症,予临时插管床旁连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),并予抑酸、补充必需氨基酸,铁剂、促红素治疗肾性贫血,抗血小板、降脂、降糖等治疗;血培养回报耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA),予万古霉素+舒普深抗感染治疗,足部伤口每日2次换药。患者体温波动在37℃~38.3℃。7月10日应用舒普深过程中出现过敏反应,将抗生素调整为泰能+万古霉素。7月18日患者足部伤口分泌物培养回报铜绿假单胞菌,对泰能耐药,对头孢他啶敏感。停用泰能,予头孢他啶皮试,因患者再次出现过敏反应,未予应用。继续万古霉素抗感染治疗,足部每日2次换药。7月18日患者出现右侧胸部起搏器植入处疼痛伴轻微隆起,7月25日出现胸骨上窝处皮肤肿胀伴压痛,起搏器处皮肤发红,B超提示起搏器囊袋感染,胸骨上窝偏右侧局部脓肿形成(图2),换用利奈唑胺静脉点滴抗感染治疗。后患者皮肤肿胀逐渐缩小、压痛消失,体温正常,波动在36℃~36.8℃。

8月10日起停止CRRT,患者尿量逐渐恢复,每日800 ml左右,体温正常,足部伤口基本愈合,改为血液透析治疗,2~3次/周。8月11日患者血小板(platelet, PLT) 41×10^9/L,考虑与利奈唑胺有关,予停用。后患者再次出现发热,体温最高38℃,换用替加环素治疗,体温无明显下降。8月22日行起搏器拔除术,术后重新予利奈唑胺抗感染治疗。患者体温恢复正常,尿量每日1000 ml左右,复查Cr下降,脱离透析5 d,患者Cr由204 μmol/L下降至194.1 μmol/L,于9月2日拔除右侧股静脉置管。患者复查Holter,可见频发房性期前收缩、室性期前收缩,I度房室传导阻滞,未见亟需干预的缓慢性心律失常,心内科会诊后加用稳心颗粒治疗。

患者胸壁隆起未见明显消退,9月13日胸部磁共振提示右侧胸锁关节周围脓肿较前增大,侵及胸锁、胸肋关节(图3),胸外科、骨科会诊考虑患者手术风险大,建议保守治疗。换用替考拉宁抗感染治疗。后患者Cr波动于190~240 μmol/L,但水肿逐渐加重,积极利尿仍无法控制患者水肿进展,与患者商议后决定行维持性血液透析治疗消除水肿,改善全身感染状态,从而改善患者预后。9月21日再次置入股静脉临时管行血液透析治疗,并于10月9日行左上肢动静脉内瘘成形术。10月20日复查超声心动图(图4),可见主动脉瓣赘生物,考虑感染性心内膜炎,换用万古霉素抗感染治疗。11月29日患者抗感染总疗程已达3个月,万古霉素抗感染达1个月,胸壁脓肿范围逐渐减小,水肿缓解,复查超声心动图,赘生物缩小,停用万古霉素,予拔除股静脉置管,换用动静脉内瘘血液透析,病情平稳,出院。出院后患者规律性每周3次血液透析治疗,未再出现发热,水肿消退,营养状态改善,可在家人搀扶下行走。

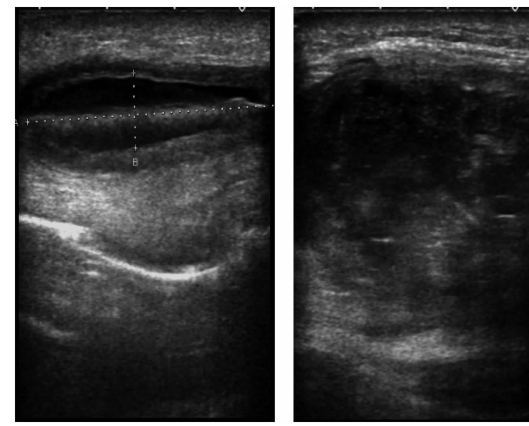


图2 软组织超声示起搏器囊袋感染,炎症沿起搏器电极导线扩张,胸骨上窝偏右侧局部脓肿形成

Figure 2 Ultrasonography of soft tissue shows pacemaker pocket infection and the inflammation spreads along the wires and forms an abscess above the right sternum

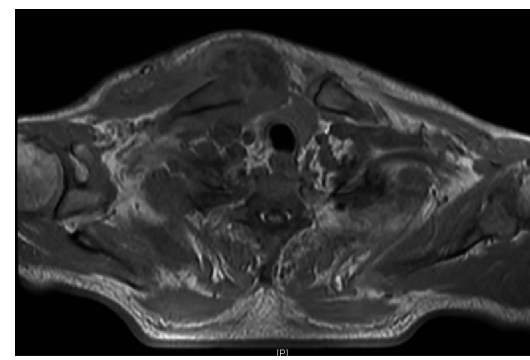


图3 胸部磁共振平扫提示右侧胸锁关节及上部胸肋关节区域化脓性感染

Figure 3 Chest magnetic resonance shows pyogenic infection around sternoclavicular joint and upper sternocostal joints

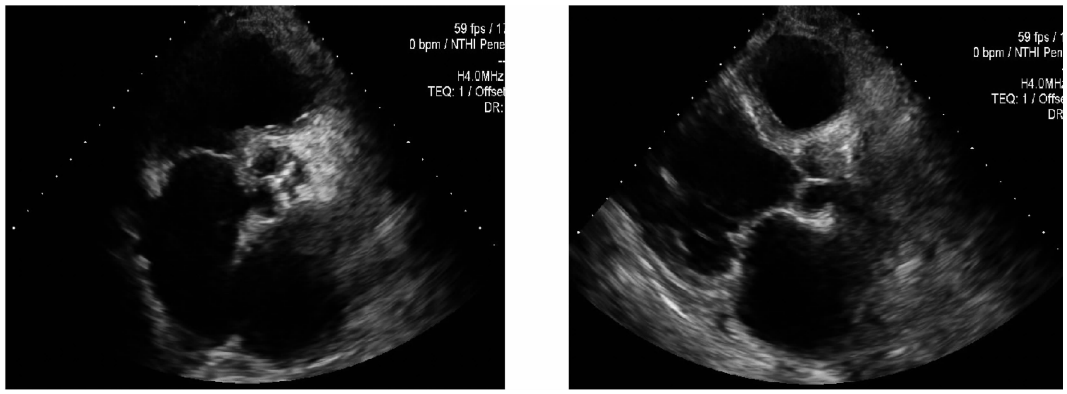


图4 超声心动图提示冠瓣根部条索状强回声

Figure 4 Ultrasonic cardiogram shows streak-shaped echo in the basement of coronary artery

2 临床病理讨论

温雯住院医师 患者,老年,男性,慢性病程,急性加重,既往糖尿病病史20余年,近1年出现尿中泡沫增多、双下肢水肿,此次全身感染后出现Cr升高,糖尿病肾病的发生与糖尿病病程、肥胖、血糖控制不佳等密切相关[1],结合病史考虑糖尿病肾病可能性大,但由于既往未行肾脏相关检查及危险因素干预而造成病情的延误[2],就诊时已有严重肾脏损害,且经积极治疗未能恢复。除糖尿病肾病以外,患者还合并糖尿病足和冠心病,足部感染灶持续存在,引起全身感染,进而诱发急性左心衰竭及慢性肾功能衰竭急性加重。患者有冠心病和陈旧性心肌梗死,足分泌物及血培养为多重耐药菌,且头孢霉素过敏,后期出现胸骨后骨髓炎和感染性心内膜炎,造成多种临床困境。我们对患者施行床旁CRRT,逐步减轻患者容量负荷,缓解心功能不全,同时清除炎症因子,改善感染状态[3];并先后应用万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁等抗感染治疗,根据治疗效果调整方案;影像学复查监测患者心脏、胸部等局部感染控制情况,并监测预防菌群紊乱和继发真菌感染等情况;同时注意纠正贫血,营养支持治疗。最终感染得以控制,病情平稳出院。

李敏侠主治医师 本病例诊治的一大难点在于对感染灶的控制。患者有明确的糖尿病足合并感染病史,后出现脓毒血症,血培养为MRSA,在此基础上出现起搏器感染,后期出现感染性心内膜炎。首先,糖尿病足溃疡感染是全身感染的重要危险因素。有研究表明,在141名糖尿病足部溃疡相关感染患者中,64%表现为菌血症,57%培养结果为MRSA[4]。如果初始足部伤口培养提示MRSA,可预测全身感染发生,此类感染预示着更高的死亡率(1.987,1.106~3.568)[4]。患者足部感染培养提示多重耐药的铜绿假单胞菌,仅对头孢他啶敏感,但患者入院后有严重头孢过敏史,头孢他啶皮试亦出现过敏,使得全身及局部应用抗生素难以实施。我们采取了频繁深部换药的方式,在外科的指导下对患处进行处理,使足部伤口分泌物减少,逐渐愈合。其次,患者脓毒血症后继发起搏器感染,感染灶难以去除,造成体温反复,感染易播散;同时起搏器感染及拔除期间,患者存在出现严重心律失常的风险;起搏器移除后,患者仍然存在外科难以处理的纵膈脓肿并继发感染性心内膜炎。实际上,糖尿病是感染性心内膜炎发生的重要危险因素[5]。在感染性心内膜炎大鼠模型中,糖尿病大鼠心脏中金黄色葡萄球菌的数量和所形成的赘生物体积都显著大于无糖尿病大鼠,且在合并糖尿病的大鼠心脏赘生物中金黄色葡萄球菌的多种基因表达显著上调[6]。对于起搏器感染的处理,2015年欧洲心脏病学会感染性心内膜炎管理指南中推荐,对于确诊的心脏设备相关性心内膜炎以及可能伴有游离囊状感染的患者,建议延长抗菌药物治疗的时间,并完全移除心脏辅助设备[7]。本例患者糖尿病合并全身多种并发症,在抗生素应用效果不佳的情况下,我们采取积极移除起搏器的措施,并选择对皮肤软组织分布较好的替考拉宁等进行治疗,对患者皮肤肿胀、胸部MR和超声心动情况进行监测,如病情得不到有效控制随时调整治疗方案,并进行了长达3个月的针对MRSA的抗感染治疗,最终患者感染得到控制,停药后未再出现发热。

庄震副主任医师 患者慢性肾功能不全急性加重入院,予床旁CRRT后肾功能稳定,一度脱离透析,但因患者心功能较差、合并感染,水肿持续加重,单纯利尿效果不佳,最终与患者商议后决定维持性血液透析治疗,改善患者心功能及营养状态,促进感染恢复,以利于患者长期存活。有研究表明,对于慢性肾功能不全患者,透析时机的早晚并不影响患者的生存率,但是否获益并不明确[8]。目前对糖尿病患者的透析时机尚无统一意见,但多数研究认为糖尿病肾病患者应该尽早透析以获取其估算肾小球滤过率[estimated glomerular filtration rate, eGFR, eGFR < 15~20 ml/(min·1.73 m^2)]。尽管有研究证明在eGFR较高时开始透析的患者预后较好,但系统评价提出RRT的早晚并不改变糖尿病患者的预后[9],且在合并糖尿病的透析患者中,感染性心内膜炎的发生率增加[5]。故而,对于糖尿病肾病患者透析时机的选择需因人而异,应综合分析临床状况,做出利于患者的决定。

李月红主任医师 患者合并多种心血管疾病,用药方面需兼顾心脏和肾脏两方面。糖尿病肾病患者极易并发多种心血管疾病,如糖尿病性心肌病和缺血性心脏病。糖尿病患者心肌梗死的发生率是健康人的2~3倍[10]。在2型糖尿病合并糖尿病肾病的患者中,左室结构异常、心肌肥厚及收

缩功能减退等与糖尿病肾病严重程度、肾功能减退程度以及糖尿病控制不佳等显著相关[11]。即使没有心房颤动,合并心力衰竭的糖尿病患者相比其他心力衰竭患者,全身血栓栓塞、缺血性脑卒中的发生率和全因死亡率均显著增加[12]。该患者既往有心肌梗死病史,加强血糖、血压控制,积极减轻容量负荷后应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonists, ARB)、β受体拮抗剂有助于改善心室重构[10,11],同时可改善肾脏的预后[13]。但患者同时既往有缓慢性心律失常,此次因感染移除起搏器,用药治疗受限较大。最终在治疗方面,我们首先在适当的时机进行CRRT减轻心脏负荷,在此基础上纠正患者营养不良及贫血等问题,加强血脂、血糖控制,并在维持透析后加用ACEI/ARB治疗,改善患者心血管预后。

综上,慢性肾脏病患者常合并心血管系统疾病,心肾相互影响,感染、糖尿病、高龄、药物损伤和心肌缺血为其加重因素。因此,对待此类患者,应注意以下几方面:(1)需积极寻找病情加重的诱因,阻断心脏和肾脏之间不良的相互作用,纠正高脂血症、纠正贫血、改善脏器缺血,关注慢性肾脏病的并发症,积极纠正酸中毒和水电解质紊乱;(2)根据病情个体化选择床旁RRT和透析,减轻容量负荷,促进心肾功能恢复;(3)对糖尿病足感染要及时处理,防止起搏器感染及感染性心内膜炎的发生;(4)根据药物敏感结果选用抗生素,警惕二重感染,根据肾功能和是否透析选用合适剂量,避免副作用。

【参考文献】

[1] Hintsa S, Dube L, Abay M, *et al*. Determinants of diabetic nephropathy in Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: A case-control study[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0173566. DOI: 10.1371/journal.pone.0173566.

[2] Lewis G, Maxwell AP. Risk factor control is key in diabetic nephropathy[J]. Practitioner, 2014, 258(1768): 13-17, 12. DOI: 10.1002/j.2161-0045.1995.tb00443.x.

[3] Chen X, Ma T. Sustained low-efficiency daily diafiltration for diabetic nephropathy patients with acute kidney injury[J]. Med Princ Pract, 2014, 23(2): 119-124. DOI: 10.1159/000358172.

[4] Chen SY, Giurini JM, Karchmer AW. Invasive systemic infection after hospital treatment for diabetic foot ulcer: risk of occurrence and effect on survival[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 326-334. DOI: 10.1093/cid/ciw736.

[5] Smit J, López-Cortés LE, Kaasch AJ, *et al*. Gender differences in the outcome of community-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia: a historical population-based cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(1): 27-32. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.002.

[6] Hanses F, Roux C, Dunman PM, *et al*. Staphylococcus aureus gene expression in a rat model of infective endocarditis[J]. Genome Med, 2014, 6(10): 93. DOI: 10.1186/s13073-014-0093-3.

[7] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al*. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)[J]. Eur Heart J, 2015, 36(44): 3075-3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.

[8] Crews DC, Scialla JJ, Boulware LE, *et al*. Comparative effectiveness of early *versus* conventional timing of dialysis initiation in advanced CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 806-815. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.010.

[9] Nacak H, Bolignano D, Van Diepen M, *et al*. Timing of start of dialysis in diabetes mellitus patients: a systematic literature review[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(2): 306-316. DOI: 10.1093/ndt/gfv431.

[10] Takeda N, Shikata C, Sekikawa T, *et al*. Cardiovascular disorders in patients with diabetes mellitus[J]. Exp Clin Cardiol, 2006, 11(3): 237-238.

[11] Onuchin SG, Elsukova OS, Solov'ev OV, *et al*. Cardiovascular disorders and possibilities of their therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. Klin Med (Mosk), 2010, 88(1): 32-37.

[12] Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Søgaard P, *et al*. Diabetes mellitus and risk of ischemic stroke in patients with heart failure and no atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2016, 209: 1-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.004.

[13] Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities[J]. Front Immunol, 2015, 6: 340. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00340.

(编辑:张美)