

· 病例报告 ·

# 高龄老年脓毒症合并混合感染一例

王凌霄\*, 沈静, 徐圣君, 于佳, 陈熙

(成都市第五人民医院·成都中医药大学附属第五人民医院老年医学科·成都市老年疾病研究所, 成都 611137)

【中图分类号】 R592;R459.7

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.130

脓毒症是导致老年患者高病死率与高致残率的主要原因之一。由于老年人常多病共存,老年脓毒症起病隐匿,临床症状不典型,漏诊率及误诊率高,且易继发混合多重感染,使得临床诊疗过程困难且复杂。现报道1例高龄老年脓毒症合并混合感染患者的诊治过程,以期提高临床医师对高龄脓毒症的认识。

## 1 临床资料

患者女性,85岁,因受凉后出现咳嗽、咯黄痰3d,伴呼吸困难,发热1d于2020年11月4日入住我院。院外最高体温39.0℃,曾自服“阿莫西林1g, bid \* 3d”,无明显疗效。既往病史:慢性阻塞性肺疾病20余年,间断使用支气管扩张吸入制剂;高血压病史10余年;脑梗死3余年(现遗留四肢肌力下降,行走不稳);冠状动脉粥样硬化性心脏病3余年(冠状动脉支架植入状态);2型糖尿病2余年(未规律治疗);无长期抽烟史、粉尘接触史及过敏史。

**入院查体** 体温36.5℃,脉搏74次/min,呼吸22次/min,血压122/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度90%。神志清楚,高枕卧位,口唇发绀,呼吸急促,双肺呼吸音粗,肺底闻及湿啰音伴呼气相哮鸣音。

**辅助检查** 血常规无异常,动脉血气分析(低流量经鼻导管吸氧)示呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒[pH 7.58, 血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PCO<sub>2</sub>) 26 mmHg,血氧分压(partial pressure of blood oxygen, PO<sub>2</sub>) 202 mmHg,碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 24.4 mmol/L],超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 151.9 mg/ml,降钙素原(procalcitonin, PCT) 0.091 ng/ml,丙氨酸氨基转移酶131 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶202 U/L,乳酸脱氢酶699 U/L,前白蛋白0 g/L,钠121.9 mmol/L,糖化血红蛋白7.1%,铁蛋白>800.0 ng/ml,肺炎支原体IgM(+),巨细胞病毒抗体IgG>10000 AU/ml,EB病毒DNA 1.50E+03(参考值<1E+03)。甲、乙型流感病毒抗原阴性。胸部CT示慢性支气管炎,肺气肿,肺动脉高压及右肺上叶尖段斑片影。老年综合征筛查示(1)衰弱;FRAIL衰弱量表4分;(2)存在营养风险:“营养风险筛查2002”4分,微型营养评定量表8分。

**入院诊断** (1)慢性阻塞性肺疾病急性加重;(2)冠状动脉粥样硬化性心脏病;(3)高血压病3级很高危组;(4)2型糖尿病;(5)脑梗死后遗症期;(6)营养风险。

**治疗经过** 入院时患者咳嗽、咳痰及呼吸困难症状超过日常变异范围,炎症性指标(如hs-CRP、PCT)升高,肺部影像学无明显渗出性或实变改变,诊断为慢性阻塞性肺疾病急性加重。因患者合并有高龄、糖尿病病史、院外抗生素使用史以及衰弱、营养风险等诱发重症感染的高危因素,遂给予哌拉西林他唑巴坦4.5g, q8h \* 8d联合左氧氟沙星0.5g, qd \* 3d初始经验性抗感染治疗。患者病情未改善,于入院第9天,体温高峰达39.3℃;白细胞介素-6异常升高(186.86 pg/ml),N末端B型钠尿肽原明显升高(900.84 pg/ml);动脉血气分析示pH=7.52,PCO<sub>2</sub>=32 mmHg, PO<sub>2</sub>=71 mmHg,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=26.1 mmol/L;平均动脉压66~70 mmHg。依据2016年美国重症医学会与欧洲重症医学会联合发布的脓毒症3.0定义及诊断标准,患者序贯器官衰竭评分为3分(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=215 mmHg,计2分;平均动脉压<70 mmHg,计1分),诊断为脓毒症、呼吸衰竭及急性心力衰竭,转入重症监护室。考虑患者感染未有效控制,病情加重累及心肺功能,更换抗生素为头孢哌酮舒巴坦3g, q8h \* 8d联合莫西沙星0.4g, qd \* 8d及奥司他韦75mg, q12h \* 5d。同时,为查找特殊病原菌感染依据,对患者进行血结核菌感染T细胞斑点试验,结果示阳性[抗原孔(T)免疫学方法149个]。但因患者合并肝功能异常,抗结核治疗发生不良反应风险高,在与患者及家属充分沟通后,于入院第17天给予利福喷丁0.15g, qw联合异烟肼300mg, qd及乙胺丁醇0.75g, qd。诊断性抗结核治疗5d,同时给予无创呼吸机辅助通气治疗(S/T模式,吸气压力12 cmH<sub>2</sub>O,呼气压力4 cmH<sub>2</sub>O,吸入氧浓度40%)。但患者病情仍进行性加重(表现为体温高峰无下降,呼吸困难加重),复查血常规、hs-CRP/PCT及胸部CT较前无变化,常规病原学检查未获得特异性结果(痰培养、血培养、尿培养、肝炎标志物、自身免疫抗体、抗中性粒细胞抗体、结核抗体、TORCH及类风湿因子均为阴性)。为指导抗生素用药,遂对痰标本感染病原进行宏基因组学第二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS),结果提示人疱疹病毒(human herpes virus, HHV)1型阳性(序列数6422条,覆盖率9.09%,相对丰度3.5%),尿肠球菌阳性(序列数33357条,覆盖率75.91%,相对丰度23.9%),是所有病原体中检出的最优势病原体,溶血葡萄球菌阳性(序列数10958条,覆盖率57.28%,相对丰度6.4%)及白色念珠菌阳性(序列数9693条,覆盖率10%,相对丰度5.2%)。血标本感染病原

收稿日期:2021-08-10; 接受日期:2021-11-21

基金项目:四川省卫生与计划生育委员会科研课题(19PJ015);成都市卫生健康委科研课题(2019051)

通信作者:王凌霄, E-mail: lingxiaow@126.com

mNGS提示人单纯疱疹病毒1型阳性(序列数76条,覆盖率9.13%,相对丰度51.3%),是所有病原体中检出的最优势病原体)及疱疹病毒4型(EB病毒)阳性(序列数74条,覆盖率1.53%,相对丰度48.7%)。患者入院第23天,经全院多学科疑难病例会诊,诊断为下呼吸道混合感染所致脓毒症,停用抗结核药物,更换为万古霉素1g, q \* 12h、氟康唑0.4g, qd \* 12d及阿昔洛韦0.5gq 8h \* 7d三联药物抗感染治疗,同时输注悬浮红细胞改善贫血。患者病情好转(体温高峰逐渐下降,呼吸困难减轻,复查hs-CRP下降至84.4ng/ml)。但第34天患者病情出现反复,呈昏迷状态(格拉斯评分9分);神经系统查体无阳性体征;行腰椎穿刺术取脑脊液进行检查,结果显示脑脊液常规、蛋白定量及抗酸杆菌均无异常;头颅CT示右侧基底节区陈旧性脑梗死。再次进行全院多学科疑难病例讨论,诊断为脓毒症多重感染继发性病毒性脑膜炎,给予派拉西林他唑巴坦4.5g, q8h \* 3d阶梯治疗,停用氟康唑,调整为更昔洛韦0.25g, q12h \* 5d,间断使用无创呼吸机。患者第38天体温恢复正常,神志清楚,呼吸困难缓解,复查hs-CRP下降(57.3ng/ml)、肝功能正常、贫血改善,予以出院。

## 2 讨论

老年脓毒症患者这一特殊群体常存在免疫老化、合并基础疾病多及既往抗菌药物暴露等情况,增加了患者的感染发生风险及疾病的治疗难度。与年轻患者相比,老年脓毒症患者临床常表现为非典型性和非特异性的症状,总体健康水平下降<sup>[1]</sup>,使得脓毒症的早期识别难度增大。此外,老年脓毒症多涉及器官功能损伤,会进一步发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),二者并发死亡率达20%~50%<sup>[2]</sup>。

病原学诊断及治疗是本案例的一大挑战。研究发现,脓毒症患者G<sup>+</sup>菌与G<sup>-</sup>菌在致炎以及炎症反应程度方面具有协同性,导致混合感染患者入住ICU及使用机械通气时间延长,预后差<sup>[3]</sup>。同时,脓毒症患者全身炎症反应综合征消退后,通常会过渡至严重的免疫抑制阶段,易导致继发(二重)感染。有研究发现,93%的脓毒症患者合并有病毒感染<sup>[4]</sup>。脓毒症患者HHV检出率高达51.3%,且HHV DNA序列数值与脓毒症患者的病死率呈正相关<sup>[5]</sup>。但由于现有微生物检测技术敏感性和临床样本获取的限制,目前尚缺乏详细的老年脓毒症混合感染的流行病学资料。本例患者在多病共存的背景下,存在脓毒症高危因素。疾病初期以非特异性症状(咳嗽、黄痰、发热及乏力)为主要表现,脓毒症临床表现不典型,早期识别和诊断困难。患者存在多种免疫抑制性因素(高龄、基础疾病复杂、近期抗生素暴露史及营养风险等),且随着住院时间延长,继发多重混合感染,病情反复且进展迅速,诱发MODS(呼吸衰竭,心力衰竭,后继发性病毒性脑膜炎),增加了治疗难度。当患者继发多重感染时,治疗时间窗窄,经验性选择抗生素治疗效果不理想,且常规病原学检测(血培养、痰培养及尿培养)结果均为阴性,无有效的病原学依据。此外,目前针对老年脓毒症开展的临床研究较少,指南也无特殊推荐或建议,且本案例存在治疗矛盾(如抗结核治疗的不良反应与肝功能异常),使得病原菌诊断和抗感染治疗方案选择变得复杂且棘手。本例应用mNGS技术从患者痰液和血液标本中获取病原学依据,针对性给予治疗,有效实现了多个靶点的协同作用。随着分子生物学技术的进

步,mNGS能够定量地评估血浆中细菌DNA水平,从而区分病原体和污染物,为多种混合感染病原体(尤其是真菌和病毒)的检测开辟了新的技术路径<sup>[6]</sup>。斯坦福大学急诊医学中心研究显示,mNGS对脓毒症病原学的诊断阳性率远高于传统培养法(48.6%和18.1%),且53.7%的报告可检出≥1种病原菌微生物<sup>[7]</sup>。此外,针对继发的MODS,本例采用了积极的综合救治模式,包括及时的无创机械通气、营养支持、免疫支持以及加强对心、脑、肾、血液系统等重要器官系统的监测等,这也是本案例救治成功的重要措施。

综上所述,老年脓毒症的临床表现为非典型性和非特异性,易诱发MODS。因此,临床中当高龄重症患者出现病情迁延时,需警惕继发多重感染。mNGS作为重症多重感染患者的病原体筛查与鉴定方法,可提供快速高效的技术支持,在老年感染患者发生无法逆转的脓毒症及MODS之前对其进行及时有效的干预,将最大限度地降低病死率及病残率。

## 【参考文献】

- [1] Fuchs A, Tufa TB, Hörner J, *et al.* Clinical and microbiological characterization of sepsis and evaluation of sepsis scores [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247646. DOI: 10.1371/journal.pone.0247646.
- [2] Caraballo C, Jaimes F. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(4): 629-640.
- [3] 李慧平, 薛燕. 革兰阳性菌、革兰阴性菌感染与脓毒症患者病情程度的相关性[J]. *中国实用医刊*, 2021, 48(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20200910-04397.
- [4] Li HP, Xue Y. Correlation of gram-positive bacteria and gram-negative bacteria infection with severity of sepsis [J]. *Chin J Pract Med*, 2021, 48(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20200910-04397.
- [5] Anh NT, Hong NTT, Nhu LNT, *et al.* Viruses in Vietnamese patients presenting with community-acquired sepsis of unknown cause [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(9): e00386-19. DOI: 10.1128/JCM.00386-19.
- [6] 赵英珺, 邝中淑, 童朝阳, 等. 脓毒症患者血疱疹病毒核酸检测阳性的高危因素和临床特征[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(8): 1017-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.08.019.
- [7] Zhao YJ, Kuang ZS, Tong CY, *et al.* Risk factors and clinical features of septic patients with human herpes viruses' nucleic acid detected positive in blood [J]. *Chin J Emerg Med*, 2019, 28(8): 1017-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.08.019.
- [6] 宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用共识专家组, 中国研究型医院学会脓毒症与休克专业委员会, 中国微生物学会微生物毒素专业委员会, 等. 宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识(第一版) [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(5): 531-536. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200228-00095.
- Experts Group of Consensus of Application of Metagenomic Next Generation Sequencing in the Pathogen Diagnosis in Clinical Moderate and Severe Infections, Professional Committee of Sepsis and Shock of Chinese Research Hospital Association, Professional Committee of Microbial Toxins of Chinese Society for Microbiology, *et al.* Expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing in the pathogen diagnosis in clinical moderate and severe infections (first edition) [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32(5): 531-536. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200228-00095.
- [7] Blauwkamp TA, Thair S, Rosen MJ, *et al.* Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4): 663-674. DOI: 10.1038/s41564-018-0349-6.