

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.02.019

· 病例报告 ·

金黄色葡萄球菌脓毒症并下肢深静脉血栓形成 1 例报告并文献复习

Staphylococcus aureus septicemia complicated with deep venous thrombosis in lower extremity: a case report and review of the literatures

郭山春(GUO Shan-chun),徐传伟(XU Chuan-wei),李艳飞(LI Yan-fei)

(滨州市人民医院,山东 滨州 256610)

(Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, China)

[关键词] 脓毒症;金黄色葡萄球菌;深静脉血栓形成;并发症

[中图分类号] R631.3 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2016)02-0137-04

金黄色葡萄球菌脓毒症常出现多脏器功能损伤和迁徙性脓肿。我院诊治了 1 例金黄色葡萄球菌脓毒症并下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的患儿,现将其临床表现、诊治经过报告并文献复习如下。

1 病历资料

1.1 病史 患儿,男性,1 岁 2 月,因“咳嗽 5 d,发热 2 d,皮疹 2 h”入院。患儿于 2014 年 9 月 3 日不明原因出现咳嗽,喉中有痰鸣,剧烈咳嗽后有时呕吐。9 月 6 日出现发热,体温最高达 40.3℃,当地医院给予喜炎平、氨溴索、地塞米松治疗 2 d,仍反复发热,加用阿奇霉素、头孢曲松静脉滴注。9 月 8 日再度发热伴寒战,当地医院给予丙种球蛋白治疗。在使用丙种球蛋白 20 min 时全身出现红色风团样皮疹,伴痒感,考虑过敏反应给予地塞米松 3 mg 静脉注射后急转我院,以“急性支气管炎、药物反应”收入院。

1.2 入院情况 入院体格检查:体温 38.4℃,烦躁,全身皮肤散在红色风团样皮疹,咽部充血;双肺呼吸音粗,可闻及干啰音及痰鸣音;心率 135 次/分,律齐,心音有力;腹软,肝脾不大。入院后血常规示:白细胞计数(WBC) $13.69 \times 10^9/L$,血红蛋白(HGB)119 g/L,血小板计数(PLT) $121 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数(NEUT) $10.42 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比

(NEUT%)76.24%,C 反应蛋白(CRP)95.38 mg/L;降钙素原(PCT)63.92 ng/mL;治疗前行血培养。入院后给予头孢呋辛(0.35 g,1 次/8 h,静脉滴注)、美罗培南(0.15 g,1 次/8 h,静脉滴注)抗感染治疗。

1.3 诊疗经过 2014 年 9 月 9 日凌晨 3:00 患者右小腿出现肿胀、触痛,立即进行右侧下肢静脉彩色多普勒超声(CDFI)检查,示右侧下肢股总静脉、股深静脉、股浅静脉近段、胫前、胫后静脉血管形态结构正常,管壁不厚,内膜回声纤细光滑,管腔内径正常,其内未见明显异常回声,管腔内血流连续完整,边缘规则。右侧下肢股浅静脉远端、腘静脉内径扩张,内回声差,可见中低回声组织充填,未见明显血流信号,提示右侧下肢深静脉血栓形成,如图 1(A);右侧下肢动脉 CDFI 未见明显异常。D-二聚体 $> 5.00 \mu\text{g/mL}$;凝血分析示凝血酶原时间 14.2 s,凝血酶原活动度 84.3%,凝血酶原比值 1.09,国际标准化比值 1.10,部分凝血活酶时间 36.7 s,凝血酶时间 23.9 s,纤维蛋白原 4.47 g/L。考虑为“脓毒血症、下肢深静脉血栓形成(右侧)、急性支气管炎”。在抗感染的基础上,给予低分子肝素钠(1000 IU 皮下注射,1 次/12 h)抗凝治疗,口服阿司匹林抑制血小板聚集,丹参川芎嗪活血化瘀。9 月 12 日患儿血培养结果为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA),停用头孢呋辛、美罗培南,改用万古霉素(0.1 g,1 次/6 h,静脉注射)与阿莫西林/克拉维酸

[收稿日期] 2015-08-25

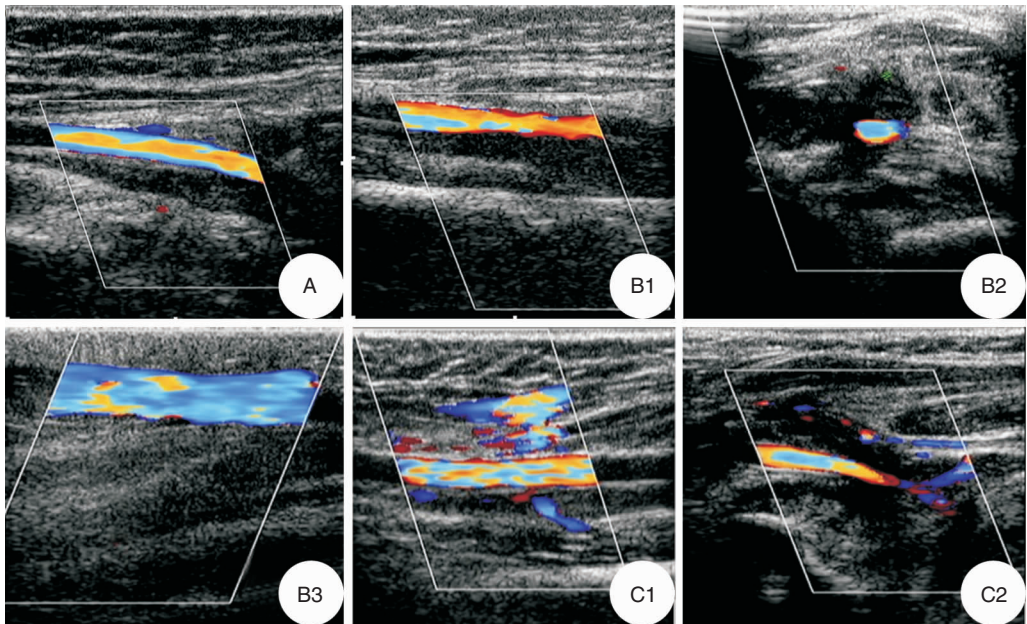
[作者简介] 郭山春(1978-),男(汉族),山东省无棣县人,副主任医师,主要从事小儿呼吸、小儿感染疾病临床研究。

[通信作者] 郭山春 E-mail:guoshanchun@163.com

钾(0.3 g, 1 次/6 h, 静脉注射)联合抗感染治疗。9 月 16 日,发现患儿右侧外踝上方有红肿包块、触痛及波动感,考虑迁徙性脓肿形成。CDFI 示右小腿外侧皮下及皮肤内侧肿胀,软组织内探及一弯曲的中等回声区,范围约 4.0 cm×3.1 cm×1.4 cm,挤压时可见流动光点,CDFI 未见明显血流信号,如图 2。复查血常规示 WBC $22.33 \times 10^9/L$,HGB 93 g/L,PLT $337 \times 10^9/L$,NEUT $15.91 \times 10^9/L$,NEUT% 71.24%,CRP 50.32 mg/L;PCT 0.352 ng/mL;D-二聚体 $1.06 \mu\text{g/mL}$ 。复查右侧下肢深静脉 CDFI:提示右侧下肢股浅静脉中远端、腘静脉管径增宽,内透声差,未见明显血流信号;股浅静脉近端管腔增宽,血流充盈欠佳;股后静脉内血流充盈尚可。大隐静脉扩张,血流充盈尚可,如图 1(B1~3)。局部包块波动感明显,由小儿外科协助脓肿切开引流,并每日对脓腔进行脓液清除,更换敷料治疗。9 月 19 日脓液培养为金黄色葡萄球菌,药敏与血培养结果相同。复查血常规:WBC $17.55 \times 10^9/L$,HGB 92 g/L,PLT $563 \times 10^9/L$,NEUT $10.36 \times 10^9/L$,NEUT% 59.04%,CRP 37.39 mg/L。继续给予万古霉素、阿

莫西林/克拉维酸联合抗感染治疗。9 月 20 日体温稳定,未再出现发热。9 月 22 日复查血常规 WBC $16.61 \times 10^9/L$,PLT $764 \times 10^9/L$,NEUT $9.26 \times 10^9/L$,NEUT% 55.74%,CRP 13.20 mg/L,复查右下肢深静脉 CDFI 示右侧下肢股浅静脉中远端、腘静脉内径增宽,内可见中等回声组织充填,未见血流信号,周围可见侧枝循环,胫后静脉加压后可见血流信号通过,如图 1(C1~2)。9 月 24 日复查血常规:WBC $5.92 \times 10^9/L$,HGB 92 g/L,PLT $417 \times 10^9/L$,NEUT $1.43 \times 10^9/L$,NEUT% 24.14%,CRP 39.50 mg/L;D-二聚体 $0.89 \mu\text{g/mL}$ 。9 月 28 日复查血培养无细菌生长,停万古霉素,继续给予阿莫西林/克拉维酸抗感染治疗,每日脓腔换药治疗,并停用低分子肝素钠抗凝,继续口服阿司匹林。10 月 11 日,脓腔基本愈合出院。

1.4 复查及随访 11 月 5 日复查右下肢深静脉 CDFI 示右侧下肢股浅静脉远端、腘静脉内径扩张,内透声差,未见明显血流信号,周围可见侧枝血管。D-二聚体 $0.09 \mu\text{g/mL}$ 。随访至 3 月 15 日,患儿右侧下肢未出现肿胀、疼痛等下肢深静脉血栓后综合征。



A:入院第 2 天右下肢深静脉血栓形成;B1~3:入院第 8 天复查右下肢深静脉 CDFI 分别示股浅静脉血栓形成、腘静脉血栓形成及大隐静脉扩张;C1~2:入院第 14 天复查右下肢深静脉 CDFI 分别示股浅静脉和腘静脉血栓侧枝循环形成。

图 1 右下肢深静脉血栓形成 CDFI 检查结果

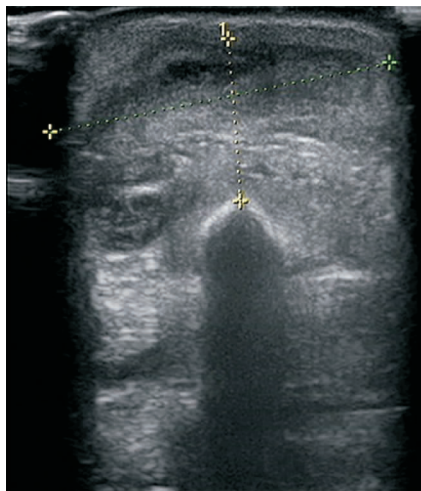


图 2 右小腿外侧迁徙性脓肿形成

2 讨论

金黄色葡萄球菌致病力强,产生多种酶和外毒素,主要为血浆凝固酶、 α -溶血素、杀白细胞素、红疹毒素、剥脱性毒素、肠毒素(A-E)以及与中毒性休克综合征有关的肠毒素 F^[1]。本病例中所检测出的金黄色葡萄球菌属于 MSSA,一般使用苯唑西林、阿莫西林等药物即可,是否应选用万古霉素值得商榷。此外,选择两种敏感药物联用亦有不妥。

金黄色葡萄球菌脓毒症并发症多,常出现多脏器损伤及迁徙性病灶,文献^[2]表明,75%的病例出现 2 个或 2 个以上脏器损伤。对于并发血管系统的损伤,有金黄色葡萄球菌脓毒症并发动脉瘤、动脉血栓的文献报道^[3-4],罕见金黄色葡萄球菌脓毒症并发 DVT 的文献报道。DVT 是血液在深静脉内不正常凝结引起的病症,多发生于下肢,处理不及时可造成严重后果,如血栓脱落引发肺动脉栓塞,慢性期可发生血栓后综合征,严重者将显著影响生活质量甚至死亡。儿童 DVT 发病率远低于成年人,仅为 0.07~0.14‰^[5],在住院儿童中约为 4.9~8.0‰^[6]。DVT 主要原因是静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态。与成年人相比,儿童静脉血栓症主要继发于原有基础疾病,常见的危险因素包括:深静脉置管、脓毒症、肿瘤、手术,其中中心静脉置管是首位高危因素^[7],这与中心静脉置管等侵入性诊疗手段的广泛应用有关。文献^[8]报道,急性感染如骨髓炎、支原体肺炎、流行性脑膜炎等是 DVT 的高危因素。本例患儿下肢 DVT 继发于金黄色葡萄球菌脓毒症。

脓症患者血小板及血栓调节蛋白会发生质和量的变化,提示病原体感染可影响机体凝血系统功能并损害血管内皮细胞^[9]。脓毒症患者的抗凝血、纤溶系统功能降低,血栓形成风险增加^[10]。本例患儿下肢 DVT 可能与金黄色葡萄球菌脓毒症导致血管内皮受损、凝血抗凝系统功能异常有关。患肢肿胀、疼痛和浅静脉怒张是下肢 DVT 的三大临床表现^[11]。下肢 DVT 诊断首选 CDFI^[7]。静脉造影是诊断的“金标准”,但有创性限制了其在儿科的应用。该患儿突然出现右小腿肿胀、触痛,下肢深静脉 CDFI 示右侧下肢股浅静脉远端、腓静脉血栓形成,下肢 DVT 诊断成立。

D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下的特异性降解产物,为继发性纤溶特有的代谢物。D-二聚体是代表凝血激活及继发性纤溶的特异性分子标志物,对于急性 DVT 的诊断,敏感性较高(>99%),检测值>0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ELISA 法)有重要的参考价值^[12]。目前认为,D-二聚体阴性,理论上可排除 DVT,阳性结果需结合其他检查予以判断^[13]。血浆 D-二聚体测定不仅是 DVT 诊断的辅助指标,而且可作为监测 DVT 溶栓治疗过程中疗效评价的有效实验室指标^[14]。本例患儿急性期 D-二聚体明显升高(>5.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$),随着抗凝治疗,D-二聚体逐渐下降,经抗凝治疗 15 d,D-二聚体下降至 0.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。右下肢深静脉 CDFI 示,深静脉血栓未见加重,且有侧枝循环建立,表明无新鲜血栓形成,且纤溶存在。

DVT 的早期治疗^[12]包括:(1)抗凝治疗,是最基本的治疗。(2)溶栓治疗,对于急性期中央型或混合型深静脉血栓形成,在全身情况好、预期生存期 ≥ 1 年、出血风险较小的前提下,首选导管接触性溶栓;如不具备导管溶栓条件,可行系统溶栓。(3)手术取栓,出现股青肿时,应立即手术取栓。对于病史 7 d 以内的中央型或混合型深静脉血栓形成患者,全身情况良好,无重要脏器功能障碍也可用手术取栓。(4)合并髂静脉狭窄或闭塞的处理。(5)下腔静脉滤器的置入。而有关儿童 DVT 的治疗和预防措施未有统一指南。此患儿下肢 DVT 继发于金黄色葡萄球菌脓毒症,治疗上首先积极抗感染治疗,结合患儿为严重脓毒症,选用万古霉素和阿莫西林/克拉维酸联合抗感染治疗;抗凝治疗是下肢 DVT 的基本治疗方法,正规的肝素抗凝治疗可将肺动脉栓塞的发生率降低到 5%;肝素可以迅速阻止 DVT 病情发展,增加静脉侧枝循环开放,有效减轻下肢深静脉

血栓相关症状^[15]。考虑到低分子肝素出血不良反应少,血小板减少症发生率低,使用时大多数患者无需检测。本例患儿选用低分子肝素钠抗凝每次 100 U/Kg,1 次/12 h,皮下注射。通常血栓在应用低分子肝素 5~14 d 后消失^[7]。贾鑫磊等^[16]报道了 10 例危重患儿下肢 DVT 的病例,通过低分子肝素抗凝治疗(其中 4 例行溶栓治疗),治疗 2 周血栓完全消失。而本例患儿给予低分子肝素钠治疗 18 d,血栓未消失,但患儿下肢 DVT 未再进展,并建立了有效的侧枝循环。随访半年,患儿右侧下肢未出现肿胀、疼痛等下肢深静脉血栓后综合征。目前,美国胸科协会仅推荐组织纤溶酶原激活物溶栓治疗用于危及生命或器官功能时^[17],同时考虑到此患儿处于脓毒症的急性期,高热不退,且为周围型 DVT,未行溶栓治疗及手术取栓治疗。

本例患儿下肢 DVT 继发于金黄色葡萄球菌脓毒症,对急性感染所并发的 DVT 应引起重视,静脉血栓重在预防。《2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》推荐严重脓症患者应预防静脉血栓形成^[18],对重症感染患儿应注意 D-二聚体检测,警惕 DVT 的形成,然而目前并无关于严重脓毒症的儿童 DVT 预防推荐^[18],值得进一步探讨。

[参 考 文 献]

[1] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版,北京:人民卫生出版社,2002:941.

[2] 杨映天,虎春元,姜松.儿童金黄色葡萄球菌败血症 24 例临床分析[J].中国医药指南,2010,8(13):252-253.

[3] 林强,闵月,宋晓翔,等.儿童金黄色葡萄球菌败血症合并动脉瘤 1 例[J].中国当代儿科杂志,2011,13(12):1005-1006.

[4] 王珺,杨琳红,王岷,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎并发败血症及多处动脉瘤和动脉血栓一例报告并文献复习[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):844-847.

[5] van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year registry in the Netherlands[J]. J Pediatr, 2001, 139(5): 676-681.

[6] Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey[J]. J Pediatr, 2004, 145(4): 563-565.

[7] 李灼,喻文亮.儿童静脉血栓症的临床诊治进展[J].国际儿科学杂志,2012,39(4):380-382.

[8] Günes AM, Baytan B, Günay U. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2006, 23(5): 399-410.

[9] 王顺,陈丽波.败血症患者血栓调节蛋白及血小板参数的变化规律[J].中国实验诊断学,2008,12(10):1295-1296.

[10] 门剑龙.败血症患者止血功能改变的研究[J].中华检验医学杂志,2007,30(1):33-36.

[11] 陈晖,钱素云.危重患儿并深静脉血栓的诊断与治疗[J].实用儿科临床杂志,2008,23(18):1475-1476.

[12] 中华医学会外科学分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版)[J].中华普通外科杂志,2012,27(7):605-607.

[13] 张柏根.下肢深静脉血栓形成的诊断与治疗[J].中华医学杂志,2013,93(21):1604-1606.

[14] 王坤,于振海,李光新,等.D-二聚体监测在下肢深静脉血栓形成诊治中的意义[J].中国现代普通外科进展,2011,14(5):362-364.

[15] 吴庆华,寇镭.下肢深静脉血栓形成的诊断和治疗[J].中华全科医师杂志,2012,11(2):89-92.

[16] 贾鑫磊,耿荣,李云娟,等.危重患儿下肢深静脉血栓 10 例[J].中国临床医学,2006,13(2):298-299.

[17] Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 suppl):645s-687s.

[18] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.

(本文编辑:熊辛睿)