

重症甲型 H1N1 流感致急性呼吸窘迫综合征患者双肺移植一例并文献复习

韩娜菲 贺红

浙江大学医学院附属第二医院胸外科一病区, 杭州 310009

通信作者: 韩娜菲, Email: 2505117@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.07.020

H1N1 流感引起急性呼吸道传染性疾病, 由甲型 H1N1 病毒引起, 病情进展迅速, 进而继发性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 等严重并发症^[1], 病死率高^[1-2], 其中重症患者导致 ARDS 引起的病死率超过 54.76%^[3]。体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 已被证明是一种有价值的 ARDS 治疗方法, 是肺移植的桥梁选择, 但其长期使用仍存在争议^[4-5]。虽然甲型 H1N1 流感病毒不是肺移植的紧急适应证之一^[5-6], 但目前对甲流引起的肺纤维化终末期肺病缺乏有效的手段, 而肺移植术是目前治疗终末期肺部疾病有效的方法^[5-6]。移植术后患者恢复关键在于有效的营养支持和早期的肺康复训练^[8]。现报道 1 例重症甲型 H1N1 流感致 ARDS 患者在行 41 d ECMO 后效果不佳, 最后行双肺移植术, 经过紧急迅速有效救治、制订个性化诊治方案, 经过个体化营养支持和早期有效的肺康复训练, 患者顺利康复出院。现将诊治经过报道如下。

1 资料与方法

患者, 男性, 46 岁, 因“发热、咳嗽 6 d”2018 年 2 月 16 日急诊入院, 当时患者血氧饱和度 55%, 予 15 L/min 储氧面罩吸氧下血氧饱和度仍在 80% 左右, 甲型流感病毒抗原阳性, 行紧急气管插管, 纯氧维持下血氧饱和度仍持续在 70%~85%, 同时伴有血压下降, 转入重症监护病房维持血容量稳定后立即行静脉-静脉体外膜肺氧合 (VV-ECMO), 采取肺保护控制的低潮气量和呼气末正压 (PEEP) 通气, PEEP 则根据患者血气的动态结果, 肺的顺应性、阻力、以及呼吸形态曲线的改变, 调整最佳 PEEP 值在 5~10 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa), 继续扩容及类固醇的持续治疗和奥司他韦抗甲型流感对症治疗, 第 18 天复查 H1N1 结果为阴性停用奥司他韦; 但第 17 天 ARDS 症状加重, CT 显示肺纤维化明显, 予及时的抗纤维化治疗, 而肺纤维化继续恶化; 联系肺移植团队, 予行 45 d ECMO 后

急诊全麻下行“开胸探查+双全肺切除+双肺移植+胸腔闭式引流术+胸腔粘连松解术”。术后第 1 天撤除 ECMO, 术后第 4 天停用呼吸机; 患者入院时体质量为 75 kg, 因发病急, 进展迅速, 予早期肠内营养体质量仍降至 63 kg, 予行双肺移植术后, 首选糖皮质激素+他克莫司 (tacrolimus, Tac)+骁悉 (霉酚酸酯, mycophenolatemofetil, MMF) 三联疗法维持, 出现消化系统反应, 并在术后第 44 天, 白细胞计数 $2.9 \times 10^9/L$, 血红蛋白 77 g/L, 中性粒细胞绝对值 2.39, 并持续呈下降状态, 体质量降至 53 kg, 调整免疫抑制治疗方案, 改成糖皮质激素+骁悉+钙调磷酸酶抑制剂 [环孢素 A (cyclosporin A, CsA)], 使用止泻药物并加用瑞白 100 mg (重组人粒细胞集落刺激因子药物) 后第 2 天, 白细胞计数 $10.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 77 g/L, 中性粒细胞绝对值 2.39, 腹泻较前改善, 患者术后恢复饮食后, 根据患者摄入总热量继续鼻肠管给予肠内营养; 其中患者术前痰培养结果显示有耐碳青霉稀肺炎克雷伯菌及耐碳青霉稀鲍曼不动杆菌, 术后胸水培养结果显示: 耐碳青霉稀肺炎克雷伯菌, 先后予多黏菌素、替加环素、美罗培南、卡泊芬净、更昔洛韦积极抗感染治疗及胸腔间断冲洗后痰培养及胸液培养均为阴性。由于超长期使用 EMCO 导致患者卧床时间长, 四肢肌力差, 肺移植术后第 1 天, 评估患者左上肢肌力 I 级, 右上肢肌力 II 级, 双下肢肌力 II 级, 加强术后肺康复及四肢肌力训练, 术后第 30 天, 借用助行器行走训练, 绕床首次步行 5 min, 约 20 m; 术后第 42 天, 双上肢肌力 IV 级, 双下肢肌力 V 级; 术后第 50 天 6 分钟步行试验 (6 minute walk test, 6MWT) 为 204 m, 步行后心率 87 次/min, 血氧饱和度为 99%。最终患者第 65 天步行顺利出院。术后 1 年随访, 患者恢复可。本研究已获得医院伦理委员会审批 (研 2020-100)。

2 讨论

由于该患者既往有吸毒史, 合并有乙型肝炎, 吸毒史

患者免疫功能紊乱, 抗感染能力差, 发生感染的概率大于普通患者, 入院后病情迅速恶化, 而重症甲型 H1N1 流感可导致肺毛细血管渗出、肺间质水肿, 临床表现为快速进展的呼吸困难、呼吸衰竭, 影像学显示弥漫性肺浸润, 经病理学证实为肺部毛细血管通透性增加, 肺顺应性降低所致, 最终发展为 ARDS^[9], 其导致死亡的原因主要为低氧血症对各个器官的影响^[10]。ARDS 重要救治措施包括机械通气与 ECMO^[11], 因此早期应用 ECMO 和采取肺保护控制的低潮气量和呼气末正压 (PEEP) 通气^[12] 机械通气策略来纠正患者的低氧血症, 以延缓甲型 H1N1 流感重症患者病情的进展。本例患者使用 ECMO 使用时间长, 诊治难度大, 应做好安全管理: ①出血的监测。观察患者气管切开处, 置管处以及胸腔内有无鲜血性液体, 全身皮肤情况, 有无出血点, 交接班清楚。②感染的监测。密切观察各置管处有无渗血, 红肿, 每天使用洗必泰消毒置管处, 防止导管相关性感染, ECMO 各管道的预充及各种有创操作时严格遵守无菌原则。③栓塞的监测。交接班时注意观察患者全身有无缺血、僵硬、皮肤发白, 同时检查并记录患者的脉搏、肢体感觉等, 并使用下肢深静脉血栓泵。移植术后动态了解循环血容量, 根据其间歇使用白蛋白及呋塞米, 责任护士每小时准确记录出入量, 每 4 h 对液体平衡和有效循环容量进行评估和管理, 与主管医生沟通及时调整治疗方案, 保证液体负平衡并减轻肺水肿, 并且关注电解质指标, 防止低血钾引起心律失常。

该患者因感染甲流 H1N1, 采用奥司他韦抗病毒治疗, 但由于需要使用呼吸机和大剂量激素和抗生素, 从而导致术前感染多重耐药菌, 甚至术后的胸液中也存在。感染是肺移植受者围术期死亡的主要原因之一^[13-14]。所以围术期感染评估、制定感染控制策略及措施尤为重要。①严格按照等级医院院感制度做好隔离制度并安置在负压病房, 床边隔离, 切断传播途径, 安排专门的护士负责, 带 N95 口罩, 避免接触其他患者引起交叉感染; ②科学合理使用抗生素: 先后予奥司他韦、泰能、多黏菌素、替加环素、美罗培南、卡泊芬净、更昔洛韦以及头孢哌酮钠舒巴坦钠, 积极抗 H1N1 病毒及抗感染治疗, 根据患者病情以及联合药敏试验结果及时调整。③合理有效的肺部治疗: 进行充分的胸管冲洗, 根据胸液情况间歇匀速冲洗, 观察胸液性质及冲洗液的进出量, 并及时汇报主管医生做好沟通, 调整冲洗的量; 取床头摇高 15°~30° 于低半卧位或端坐卧位, 保证胸液能够充分引流; 予普米克令舒和异丙托溴铵, 硫酸妥布霉素注射以及两性霉素 B 脂质体分段雾化吸入, 患者术后第 42 天及 43 天, 胸水培养为阴性; 术后第 56 天及术后第 58 天痰培养均为阴性。

肺移植的患者因各种长期疾病易导致营养不良, 从而增加呼吸道感染的风险, 同时累及免疫系统, 甚至影响呼吸肌功能, 增加了术后病死率和并发症的发生率^[15]。应尤其关注患者的营养状态, 虽然术前予肠内外早期干预的营养支持, 但患者体质量仍下降明显, 所以该患者术后营养支持非常关键。根据成人围手术期营养支持指南^[16], 建议为 25~30 kcal/(kg·d) (1 kcal=4.184 kJ), 供能物质中碳水化合物占非蛋白质能量的 50%~70%, 脂肪乳剂占 30%~50%, 蛋白质的供给量为 1.5~2.0 g/(kg·d), 患者每天摄入热量至少 1 475 kcal, 术后第 1~3 天, 因为用大量抗感染和他克莫司等抗排异药物, 胃肠道负担大, 并且此阶段限液非常重要, 以防止新肺再灌注损伤和水肿^[17], 所以不过分追求目标量和强调肠内营养, 以防止胃肠道并发症的发生, 因此早期予瑞能 200 mL 鼻肠内滴入。术后第 4 天, 入液量适当增加, 营养液改予能全力 (1.5 kcal/mL) 1 000 mL 鼻肠管内滴入, 尽可能兼顾营养需求。患者术后第 13 天拔除气切套, 继续营养液支持的前提下, 患者少量进食, 实现流质饮食、半流质饮食、软饭、普食的有序过渡, 使患者的营养相关指标维持在较理想的状态, 营养液及摄入食物总热量控制 1 890 kcal 左右, 进食时护理人员指导患者应少量多餐, 细嚼慢咽, 防止误吸, 进食食物品种多样, 以高蛋白为主, 荤素搭配, 但患者肺移植术后第 44 天, 出现白细胞及中性粒细胞绝对值下降明显, 并伴有腹泻、恶心等消化系统症状, 予及时调整药物并干预, 控制腹泻同时予增加肠内营养液剂量, 调整为能全力 1 000 mL 及瑞能 400 mL, 使用喂食泵间断缓慢输注营养液。为患者提供较好的营养基础, 所以护理人员做好鼻肠管的维护, 保证鼻肠管的通畅, 每次使用营养液前后冲洗, 并妥善固定导管, 保证营养液的供给。患者出院前体质量升至 59.5 kg。

肺移植术后手术成功和患者长期生存的关键是早期的康复治疗。本例患者由于疾病进展迅速, 术前机械通气时间长, 以膈肌为主的呼吸肌群活动受到抑制, 容易造成肌肉废用或被动缩短而受到损害, 加上肺移植术后, 肺功能未恢复, 针对该患者的情况, 首先行呼吸肌训练, 术后第 4 天, 撤离机械通气, 在康复师指导下开始呼吸肌训练。每天呼吸 10 次/min, 每次持续 10~15 min/次, 每天练习 3 次, 同时严密监测心率和血氧饱和度。早期行四肢肌力锻炼, 撤除呼吸机第 1 天开始就行上下肢简单训练, 制订患者运动量为 10~15 min/次, 初始时每天 2 次, 但患者活动后心电图监护示心率为 103~125 次/min, 疲劳感明显, 患者抗拒性强, 改为每天 1 次。术后第 23 天, 患者转普通病房, 联合家属参与全身训练并进行监督, 行呼吸肌抗阻训练和四肢及腰部训练, 每天保持运动时心率低于 (静息时心率

+20) 次/min, 同时监测血氧饱和度, 避免出现非预期的疲劳和呼吸困难, 循序渐进, 后期运动强度以心率为标准适当增加。同时床旁行起立训练, 循序渐进并加入原地踏步运动, 患者最终步行出院。

总结本例患者因既往有吸毒史, 合并有乙型肝炎, 感染 H1N1 病毒后, 病情重, 进展快, 通过早期迅速紧急救治, 严密 ECMO 管理及心肺功能监测, 及时行双肺移植, 对 H1N1 流感控制及多重耐药菌感染积极治疗, 并根据个体化建立营养支持联合早期有效肺康复训练及四肢肌力训练, 患者最终能步行出院。同时该病例说明肺移植是 H1N1 引起的 ARDS 继发肺纤维化患者的另一种可能选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 安聪静, 阎锡新. 480 例甲型 H1N1 流感患者的影像学及临床特点 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2):197-203. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.006.
- [2] 王红军, 于洪涛, 贾金广, 等. 52 例中度急性呼吸窘迫综合征患者临床分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(27):63-68.
- [3] 张梓童. 重症甲型 H1N1 流感并发急性呼吸窘迫综合征的临床特征 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11):172-174. DOI: 10.7619/jcmp.201611062.
- [4] Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(1):1-15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
- [5] Fan E, Gattinoni L, Combes A, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: A clinical review from an international group of experts[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5):712-724. DOI: 10.1007/s00134-016-4314-7.
- [6] Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States[J]. Am J Pathol, 2010, 177(1):166-175. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115.
- [7] Nongnuch A, Tangsujaritvijit V, Davenport A. Anticoagulation for renal replacement therapy for patients with acute kidney injury[J]. Minerva Urol Nefrol, 2016, 68(1):87-104.
- [8] Noll DR, Degenhardt BF, Johnson JC. Multicenter osteopathic pneumonia study in the elderly: subgroup analysis on hospital length of stay, ventilator-dependent respiratory failure rate, and in-hospital mortality rate[J]. J Am Osteopath Assoc, 2016, 116(9):574-587. DOI: 10.7556/jaoa.2016.117.
- [9] 宋美君, 许兆军, 陈碧新, 等. ECMO 治疗甲型 H1N1 流感病毒致 ARDS 的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4):485-488. DOI:10.11816/cn.ni.20191181325.
- [10] Rawal G, Kumar R, Yadav S, et al. H1N1 Influenza induced acute respiratory distress syndrome rescued by extracorporeal membrane oxygenation: a case report[J]. J Transl Int Med, 2017, 5(3):182-185. DOI: 10.1515/jtim-2017-0018.
- [11] Ma Q, Yu Q, Xing X, et al. San Wu Huangqin Decoction, a Chinese herbal formula, inhibits influenza A/PR/8/34 (H1N1) virus infection *in vitro* and *in vivo*[J]. Viruses, 2018, 10(3):117. DOI: 10.3390/v10030117.
- [12] Santos CL, Santos RS, Moraes L, et al. Effects of pressure support and pressure-controlled ventilation on lung damage in a model of mild extrapulmonary acute lung injury with intra-abdominal hypertension[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e178207. DOI:10.1371/journal.pone.0178207.
- [13] Aguilar PR, Bemiss BC, Witt C, et al. Impact of delayed chest closure on surgical site infection after lung transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(4):1208-1214. DOI:10.1016/j.athoracsur.2017.05.023.
- [14] Suberviola B, Rellan L, Riera J, et al. Role of biomarkers in early infectious complications after lung transplantation[J]. PLoS One, 2017, 12(7):e180202. DOI:10.1371/journal.pone.0180202.
- [15] Shah P, Orens JB. Impact of nutritional state on lung transplant outcomes: the weight of the evidence[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(8):755-756. DOI:10.1016/j.healun.2013.06.001.
- [16] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人围手术期营养支持指南 [J]. 中华外科杂志, 2016, 54(9):641-657. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.09.001.
- [17] 王卫香, 魏立, 关珂, 等. 肺移植围术期营养支持 10 例报道 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(5):343-346. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.006.

(收稿日期: 2020-01-09)

(本文编辑: 郑辛甜)