

· 病例报告 ·

大面积烧伤创面广泛毛霉菌侵袭性感染一例

詹桂兰 李孝建 张涛 邓忠远 张志 汤文彬 张旭辉 钟晓旻 陈宾 刘昌玲

患者男,31岁,2013年9月29日在潮湿、脏乱阁楼中睡觉时因不明原因起火烧伤。伤后30min被救出急送当地医院,予输液2000mL(补液方案不详),留置尿管导出酱油样尿液。伤后2h转入笔者单位,体格检查示体温37.2℃、脉搏120次/min、呼吸频率24次/min、血压88/58mmHg(1mmHg=0.133kPa),经皮血氧饱和度0.9。患者意识清楚,精神差;声音嘶哑,痰中带有炭末。胸、腹及四肢烧伤创面表皮脱落,基底苍白、质硬,且四肢肿胀明显,肢端湿冷,远端血运欠佳;背、臀部烧伤创面呈皮革样改变,可见栓塞毛细血管网。胸、腹部还伴有多处皮肤软组织挫裂伤,达皮下脂肪层。检查示白细胞计数 $62.71 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞0.90、红细胞计数 $6.33 \times 10^{12}/L$ 、Hb185g/L,pH值7.133、 PaO_2 8.17kPa、 $PaCO_2$ 5.3kPa、 SaO_2 0.856,胸部X线片示无异常。入院诊断:(1)头面颈、躯干及四肢火焰烧伤,总面积65%TBSA,其中深Ⅱ度5%、Ⅲ度60%TBSA。(2)低血容量性休克。(3)中度吸入性损伤。(4)全身多处皮肤软组织挫裂伤。

入院后立即为患者补液抗休克,行气管切开+全身清创+皮肤挫裂伤缝合术,术后予呼吸机辅助呼吸,经皮血氧饱和度升至1.0。同时予抗感染、营养及重要脏器支持、卧悬浮床等治疗。伤后3d,患者平稳度过休克期,予静脉滴注亚胺培南、万古霉素并口服氟康唑抗感染。

伤后4d,行右上肢、左小腿、右大腿切痂后以头部刃厚皮、异体皮(北京桀亚莱福生物技术有限责任公司,下同)修复,患者术后伴反复发热,体温最高达38.8℃。胸部X线片示右下肺轻度感染。伤后11d,行胸部、腹部、左上肢、左大腿及右小腿切痂后以左小腿、右大腿刃厚皮+异体皮修复,患者术后体温最高达39.0℃。伤后14d,患者出现意识模糊、烦躁、气促、肌颤、谵语症状,四肢创面见较多黄绿色分泌物。检查示白细胞计数 $2.61 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $40 \times 10^9/L$ 、尿红细胞115个/ μL 、大便常规正常,降钙素原3.12ng/mL,超敏C反应蛋白267mg/L,G试验-,尿微生物培养无真菌生长,pH值7.262、 PaO_2 7.81kPa、 $PaCO_2$ 5.5kPa,胸部X线片示右肺感染较前进展且左肺新发感染,痰液、创面分泌物微生物培养结果为泛耐药铜绿假单胞菌,怀疑为创面脓毒症、ARDS。根据药物敏感试验结果,停用亚胺培南、万古霉

素并改用静脉滴注左氧氟沙星、替考拉宁及氟康唑,调整呼吸机参数,同时行镇静、解痉、应用粒细胞集落刺激因子等治疗,四肢创面予100g/L磺胺嘧啶银乳膏外涂暴露。患者发热情况缓解,但仍有低热;意识清楚,无烦躁或肌颤。

伤后25d,行背部、臀部切痂后以异体皮修复,术中分离焦痂至脂肪层,见右侧背部、腋下较多散在皂化脂肪、豆渣样霉菌及黑褐色坏死灶,累及深筋膜层(术中留取坏死组织行微生物培养),怀疑局部真菌感染。清除肉眼可见病灶(深至肌膜层),用体积分数3%过氧化氢、生理盐水、5g/L碘伏、生理盐水依次充分冲洗,创面覆盖用5g/L碘伏浸润的异体皮。术后患者体温最高达40.0℃,伴嗜睡、烦躁、气促、谵语。胸部X线片示双肺感染较前进展,怀疑为ARDS。4d后微生物培养结果回报为毛霉菌。检查示白细胞计数 $8.02 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞0.84,降钙素原15.69ng/mL,G试验-,大、小便常规正常,血液微生物培养结果为白色念珠菌。在医院未能购得两性霉素B前,紧急使用静脉滴注伏立康唑联合亚胺培南、利奈唑胺进行抗真菌治疗,患者高热及精神症状无明显改善。伤后32d,背部换药时去除异体皮,见基底较多类似霉菌斑点及坏死灶,遂清除躯干所有异体皮,见病变范围扩散至整个背部及右侧前胸,清除肉眼可见霉菌、坏死灶并留取部分坏死组织送微生物培养及病理检查。5g/L碘伏、生理盐水冲洗创面,硝酸咪康唑、100g/L磺胺嘧啶银乳膏外涂半暴露。伤后36d,微生物培养结果为热带念珠菌、毛霉菌,病理检查未见明确真菌或孢子,确诊为毛霉菌感染。检查示白细胞计数 $5.85 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞0.86,降钙素原2.60ng/mL,超敏C反应蛋白检测值已超门诊检测仪器上限值200mg/L,G试验-,大、小便常规正常。当日即加用两性霉素B静脉注射,由5mg/d开始,逐日加量5~10mg,至100mg/d维持用药,用药前肌内注射25mg异丙嗪及静脉注射5~10mg地塞米松减轻血管刺激及全身炎症反应。同时躯干创面每天换药,清除创面肉眼可见霉菌,予两性霉素B配置溶液(10mg两性霉素B加入100mL生理盐水中,下同)冲洗、湿敷。同时行纠正代谢性酸中毒、血糖控制,加强营养及脏器功能支持、肌内注射Ig等治疗。

伤后40d,患者发热情况缓解,但仍有低热,精神症状及其他全身状况稍好转,行胸部、腹部、背部清创术,以患者弟弟提供的左大腿刃厚皮+患者头部、下腹部刃厚皮混合移植修复创面。术后予静脉注射100mg两性霉素B,并用两性霉素B配制溶液冲洗躯干,每日换药清除坏死移植皮片及霉菌病灶。伤后46d,患者创面霉菌病灶消失,发热及全身状况明显好转。检查示白细胞计数 $2.92 \times 10^9/L$ 、降钙素原4.50ng/mL,超敏C反应蛋白247mg/L,G试验238pg/mL,肝、肾功能未见异常,创面组织及血液微生物培养未见真菌。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.06.022

基金项目:广东省自然科学基金(S2013010011729,S2012020010890);广州市科技计划(2014Y2-00091);广州市医药卫生科技项目(20131A011046)

作者单位:510220 暨南大学附属广州市红十字会医院烧伤整形科

通信作者:李孝建,Email:lixj64@163.com

当日行胸部、背部清创术,以左上、下肢刀厚皮修复创面。术后停用伏立康唑(已与两性霉素 B 联合用药 10 d)。使用两性霉素 B 21 d 后,由 100 mg/d 开始,逐日减量 10~20 mg,至 30 mg/d 停用,改为静脉滴注氟康唑继续治疗。在两性霉素 B 用量小于 60 mg/d 治疗期间,患者出现过 1 次气促、2 次血压骤降、2 次左眼视力模糊,但历时短暂,经对症治疗后即刻缓解。伤后 3 个月,患者创面全部愈合出院。随访 3 个月,未见真菌感染复发。

讨论 近年来,烧伤患者真菌感染率逐渐升高,主要为念珠菌及曲霉菌感染,毛霉菌次之。毛霉菌是一种广泛存在于空气、土壤、霉变食物中,生长于温暖、潮湿环境的罕见条件致病真菌,其侵袭性主要取决于宿主免疫功能和致病菌繁殖能力。机体主要通过巨噬细胞清除毛霉菌,巨噬细胞数量减少或吞噬能力下降可能是导致毛霉菌大量繁殖致病的直接原因之一^[1]。毛霉菌感染多直接侵犯大、小动脉,形成血栓,引起组织坏死,病死率高^[1]。烧伤创面感染该菌常见部位依次为四肢、头面部及躯干,病变可累及皮下组织、直达深筋膜层,表面主要表现为灰黑色霉斑,深部呈豆渣或奶酪样坏死^[2]。

本例患者伴有深度皮肤挫裂伤且受伤环境潮湿、脏乱,毛霉菌可能通过破损皮面定植皮下,其受伤环境作为感染来源可能性较大^[3]。笔者推测伤后 2~3 周,此时患者处于溶痂状态,创面存在血浆样渗出液及坏死组织,加之免疫抑制、长期广谱抗生素治疗等危险因素,毛霉菌易感性大大增加。

创伤后真菌感染早期表现往往无特异性,难以鉴别,其诊断时间中位数为伤后 10 d^[2,4]。确诊主要靠坏死组织的病理学观察结果或 2 次以上真菌培养阳性结果。本例患者确诊于伤后 36 d,诊断时间较长的可能原因有:(1)观察到痂下霉斑前无特异真菌感染症状或检查指标结果。(2)悬浮床治疗一定程度上减缓了菌群繁殖速度^[5]。(3)毛霉菌感染灶为背部焦痂皮下,感染部位少见且隐匿。(4)手术方案先行四肢切痂植皮术,未能及时观察到真菌感染病灶。

临床上,针对真菌感染,常以《烧伤侵袭性真菌感染诊断与防治指南(2012 版)》中介绍的方法作为治疗的总体原则^[6],国内外学者均认为清创是治疗的关键且直接影响预后^[3,4,6]。由于烧伤创面感染毛霉菌病例较为罕见,笔者单位也缺乏相关经验,清创过程中观察到可疑霉斑后可能由于手术刀、手套触碰病灶,导致了感染的传播。同时,创面覆盖敷料皮后形成相对封闭的湿润环境,可能直接导致毛霉菌的繁殖扩散及真菌性毒血症。药物选择上,两性霉素 B 为目前

确认对毛霉菌有效的药物,也有个别文献报道伏立康唑治疗有效^[7]。本例患者在医院未能购得两性霉素 B 前,紧急使用伏立康唑抗真菌治疗,但效果不明显。而后使用两性霉素 B 治疗过程中,患者虽有出现气促、视物模糊、发热等可疑不良反应,但大部分为一过性且用药前已存在,不排除疾病本身所致。另外,由于毛霉菌具有侵袭性,静脉用药很难到达病灶。指南虽对常规真菌感染局部使用外用药物^[6]有相关说明,但目前鲜见烧伤创面毛霉菌感染后外用抗真菌药物的病例报道,缺乏循证医学支持,安全性仍有待考证。笔者对本例患者毛霉菌感染创面使用两性霉素 B 配制溶液冲洗及湿敷,实为权宜之计,所幸疗效肯定。

对于致伤环境中含尘土和腐败有机物的大面积烧伤患者,笔者认为治疗中应注意以下几点:(1)警惕真菌感染,早期充分清创。(2)伤后 1 周内使用广谱抗真菌药物预防真菌感染。(3)保持创面干燥并尽快切痂、封闭创面。(4)常规创面分泌物、痰液、血液及大、小便真菌培养。(5)高度怀疑真菌感染病灶时,在病灶外做切口并从基底分离,彻底清除;切忌触碰病灶,防止真菌孢子散落而致蔓延和复发;送病理检查以确诊及评估清创范围。(6)及时采用有效抗真菌药物进行治疗。如此,方能尽量减少真菌感染来源,降低真菌感染致病力,增加早期诊断可能性,提高患者存活率。

参考文献

- [1] 李峰,杨红明,王宏伟. 烧伤患者毛霉菌侵袭性感染(附 4 例报告)并文献复习[J/CD]. 中华损伤与修复杂志:电子版,2011,6(3):388-393.
- [2] Mitchell TA, Hardin MO, Murray CK, et al. Mucormycosis attributed mortality: a seven-year review of surgical and medical management[J]. Burns,2014,40(8):1689-1695.
- [3] Austin CL, Finley PJ, Mikkelsen DR, et al. Mucormycosis: a rare fungal infection in tornado victims[J]. J Burn Care Res, 2014,35(3):e164-171.
- [4] Warkentien T, Rodriguez C, Lloyd B, et al. Invasive mold infections following combat-related injuries[J]. Clin Infect Dis, 2012,55(11):1441-1449.
- [5] 刁永力,陈濛,王书军. 悬浮床在大面积烧伤患者救治中的应用价值[J]. 东南大学学报(医学版),2012,31(6):708-710.
- [6] 《中华烧伤杂志》编辑委员会. 烧伤侵袭性真菌感染诊断与防治指南(2012 版)[J]. 中华烧伤杂志,2012,28(2):81-86.
- [7] 刘治军,许小毛,李燕明,等. 对 1 例罕见肺毛霉菌病的确证过程和伏立康唑有效治疗的回顾分析[J]. 中国药理学杂志,2010,45(15):1187-1189.

(收稿日期:2014-12-10)

(本文编辑:戴竟 谢秋红)