

金黄色葡萄球菌感染导致中毒性休克综合征

金黄色葡萄球菌（以下简称金葡菌）是院内感染的常见细菌之一，根据菌株对甲氧西林是否耐药分为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（methicillin-sensitive staphylococcus aureus, MSSA）和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA）。同时金葡菌亦是人类化脓性感染中最常见的致病菌，可引起局部化脓感染，也可引起肺炎、伪膜性肠炎、心包炎、骨髓炎等，重者进展为脓毒症和脓毒症休克。本文就一例金葡菌重症感染后致中毒性休克的诊治经过进行分析讨论。

1. 病例摘要

患者，男性，58岁，祖籍安徽绩溪；发病前有山区林地活动史和种植蘑菇史。因“左髌部疼痛伴活动受限一周”于2019年5月9日入住我院骨科；患者入院前一周无明显诱因下出现行走时左髌及臀部疼痛，疼痛逐渐加重，不能下地活动，就诊于我院。X线摄片检查提示：左髌关节面密度增高，关节面不光整（图3-1）；髌关节磁共振成像提示：左侧髌臼骨髓水肿，两侧髌关节少量积液（图3-2）；诊断考虑“左髌骨关节炎、左股骨头坏死？”收住入院。既往有慢性阻塞性肺疾病、原发性高血压、泌尿系结石、痛风等基础疾病。

入院查体：神志清楚，心肺听诊未见异常，腹软，全腹无压痛、反跳痛，脊柱无畸形、无压痛，活动可，四肢末端血运良好，双下肢皮肤可见多处陈旧性色素沉着、双侧足趾灰指甲改变；骨盆外观正常，左髌关节周围肌肉轻度萎缩。

辅助检查：白细胞计数 $9.22 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 77.9%；纤维蛋白原 $8.05g/L \uparrow$ ；红细胞沉降率（血沉） $73mm/H$ 、C反应蛋白 $272.2mg/L$ 、类风湿因子抗“O”正常。

入院诊断：①左髌关节病（快速进展型破坏型）；②左股骨头无菌性坏死；③原发性高血压；④痛风；⑤泌尿系结石；⑥慢性阻塞性肺疾病。

2. 诊疗经过

于骨科入住期间 2019 年 5 月 10 日出现发热一次，体温 38.4℃，发热时大汗明显，1 小时后自行缓解；5 月 11 日下午患者主诉胸闷胸痛，伴有血压下降至 80/51mmHg，血氧饱和度降至 94%；急查动脉血气分析：氧分压 79mmHg、二氧化碳分压 26mmHg；B 型利钠肽 273ng/L ↑、血浆 D-二聚体 12.11μg/mL ↑；肌酸激酶 661U/L ↑，肌酸激酶同工酶 34U/L ↑，肌红蛋白 438.6ng/mL ↑，肌钙蛋白 0.02ng/mL，高敏 C 反应蛋白 232.9mg/L ↑；急查肺动脉 CT 成像（图 3-3 ~ 图 3-5）提示：

- ①双肺上叶肺动脉分支内少许栓子形成；②双肺内散在异常密度，考虑肺梗死？③双侧胸膜增厚；④主动脉粥样硬化。

5 月 11 日夜間患者经吸氧、补液、抗凝等治疗后呼吸、循环仍不稳定，遂由急诊转入重症监护病房（intensive care unit, ICU）进一步治疗，入 ICU 生命体征：体温 36.5℃；呼吸 40 次/分；心率 112 次/分；血压 97/61mmHg；查体：神清，精神差，大汗明显，呼吸急促，双鼻塞吸氧下指脉氧 98%（吸氧浓度 40%），双肺听诊呼吸音粗，未闻及干湿啰音，窦性心律，无病理性杂音；腹软，无明显压痛及反跳痛，阴囊皮肤可见 1cm × 2cm 破损，双下肢可见斑片状皮肤色素沉着，双下肢周径基本一致，双脚趾可见灰趾甲样改变；神经系统未见明显异常。心电图：窦性心律，ST-T 变化；下肢血管彩超：未见明显血栓形成；心脏彩超：未见右心增大、三尖瓣轻度反流及肺动脉压力 27mmHg，左心室射血分数 63%，下腔静脉内径 14mm；血气分析：pH 7.403，氧分压 79mmHg，碳酸氢盐 19.4mmol/L，乳酸 4.03mmol/L。结合病史及辅助检查，诊断肺栓塞（中低危），予以低分子肝素 3200U 每 12 小时一次抗凝治疗，动态监测心脏彩超；患者夜间发热一次，体温 38.8℃，留取血培养，经验性予以美罗培南及替考拉宁抗感染治疗；动态监测并维持血压等生命体征，谨慎补液，无创呼吸机辅助呼吸；夜间患者血压一度好转，但尿量一直较少（< 30mL/h），心率增快（120 ~ 140 次/分），呼吸困难（30 ~ 40 次/分），氧合下降（氧合指数 < 100）；5 月 12 日凌晨 3:00 患者血压再次下降（70/40mmHg），血管活性药物持续加量 [去甲肾上腺素 > 1.0μg/(kg · min)]；动态评估心脏彩超：下腔静脉宽度（14 ~ 21mm）、肺动脉压力（27 ~ 48mmHg）、左心室射血分数（63% ~ 55%）、中心静脉压 13mmHg；肺部 B 超提示：双肺融合性 B 线，未见胸腔积液；置入脉搏指数持续心排量监测导管行血流动力学监测提示：①胸腔内血容量指数 1404mL/m² ↑；②全心舒张末容积指数 1123mL/m² ↑，血管阻力 ↓，心指数 3.35L/(min · m²)，血管外肺水指数 18.6mL/kg ↑；此时患者四肢末梢花斑、

高代谢状态、全身湿冷、休克、大剂量升压药物〔去甲肾上腺素 $1.2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 〕维持血压；同时实验室检查提示血小板 $75\times 10^9/\text{L}\downarrow$ ，C反应蛋白 $381.1\text{mg}/\text{L}\uparrow$ ，降钙素原 $31.83\text{ng}/\text{mL}\uparrow$ ，考虑感染性休克可能性大。同时抗生素使用前予以留取多部位培养（血、痰），因患者以关节病变就诊，予以骨髓穿刺，留取培养；因患者脚趾皮肤糜烂、分泌物较多（图 3-6），考虑皮肤软组织感染不能排除，亦留取分泌物培养；结合患者发病前存在林区活动、种植蘑菇史，非典型病原体亦不能排除。5月12日晨，患者氧合指数持续下降（ 58mmHg ），呼吸频率增快，立即予以气管插管接呼吸机辅助呼吸，同时患者无尿，肾功能持续恶化（肌酐 $458\mu\text{mol}/\text{L}\uparrow$ ，尿素氮 $38.1\text{mmol}/\text{L}\uparrow$ ），且感染性休克难以纠正，予以行床边连续性肾脏替代治疗，同时继续予以大剂量升压药物维持血压。夜间患者突发室颤，心肺复苏40分钟后患者恢复自主心率，去甲肾上腺素一度加量至 $18\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，复苏后予以亚低温脑保护治疗，次日患者神志竟逐渐转清，继续予以维持内环境、电解质及脏器功能等支持治疗；患者病情危重，考虑感染性休克诊断明确，但非典型病原体感染不能排除，如流行性出血热、钩端螺旋体病、立克次体病、布尼亚病毒感染等；但高度怀疑革兰氏阳性球菌感染，因病灶不明确，积极寻找病原学证据，加强抗球菌的治疗；调整抗生素方案为美罗培南 1.0g 8小时/次、万古霉素 1.0g 12小时/次、卡泊芬净 50mg 1次/日、米诺环素 100mg 1次/日；5月14日实验室检查提示：血培养+骨髓培养均革兰氏阳性球菌阳性；考虑患者存在血流感染，予以加强抗球菌治疗，加用达托霉素 0.36g 1次/日；5月16与17日血、痰、骨髓培养均回报为 MSSA；对于 MSSA，可选用苯唑西林等耐酶青霉素、第一代 β 内酰胺类等药物；但结合该患者感染较重，表现为肺部、骨髓、皮肤软组织、血流等多部位侵袭，抗球菌治疗方案为达托霉素 0.36g + 万古霉素 1.0g 12小时/次暂不予调整；同时5月16日非典型病原体检验结果回报为阴性；5月18日晨患者突发氧合指数下降，听诊右肺呼吸音低，行胸片检查提示右肺大量气胸，急予以胸腔闭式引流术；5月18日下午患者突发双侧瞳孔不等大（左 2mm ，右 2.5mm ），停用镇静镇痛并促醒观察12小时，刺痛时患者只存在痛苦表情，无肢体反应；5月19日行CT检查提示左侧额叶异常密度（图 3-7 ~ 图 3-9），肺部为多发肺气肿（图 3-10）；结合病史，考虑金黄色葡萄球菌感染可表现为中枢神经系统、肺部、骨髓、血流等多部位的侵袭；此次CT检查也进一步得以证实；抗感染治疗期间，多次送检血培养均为阴性，同时考虑患者肾功能尚未恢复，调整抗生素方案为（5月20日）：头孢哌酮舒巴坦 3.0g 8小时/次+利奈唑胺 600mg 12小时/次+达托霉素 0.36g 1次/日；同时患者尿培养提示热带念珠菌，故卡泊芬净继续使用；结合患者意识状态及头颅CT结果，短期内不

具备拔除气管插管可能，与家属沟通后予以行气管切开术（5月21日），动态评估患者神志，5月24日患者神志完全转清；治疗期间，患者生命体征亦逐渐平稳，炎症指标进行性下降，病情趋于稳定；5月25日予复查头颅及髋关节磁共振（图3-11、图3-12）提示：左侧额叶异常信号，考虑菌栓所致出血性梗死改变；左髋关节腔积液。5月27日复查胸部CT：双肺多发的肺气肿（图3-13）；6月2日患者成功脱离呼吸机，6月5日患者神志清楚，生命体征平稳，肾功能有所恢复（24小时尿量>800mL），顺利转出ICU继续治疗。

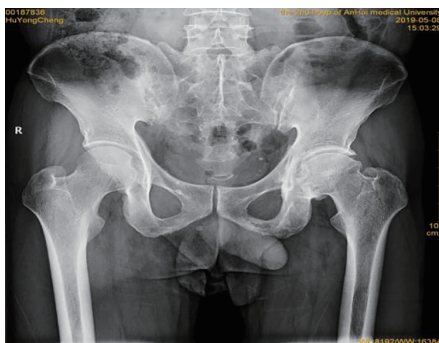


图 3-1 髋关节 X 线



图 3-2 髋关节磁共振成像

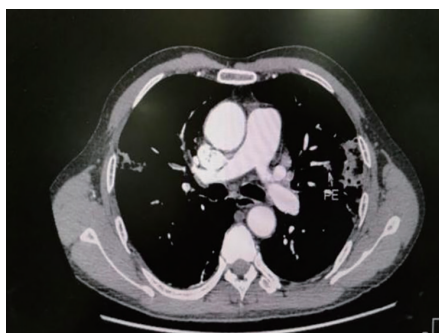


图 3-3 左肺动脉内栓子形成

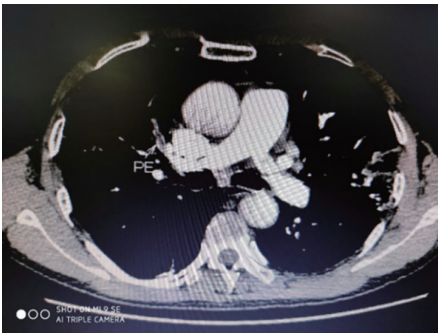


图 3-4 右肺动脉内栓子形成

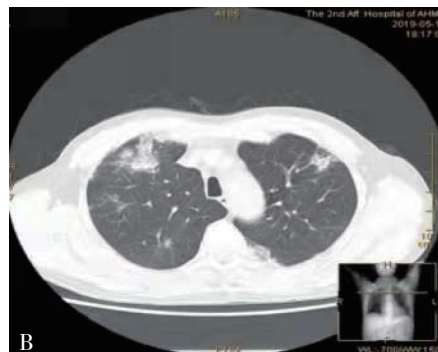
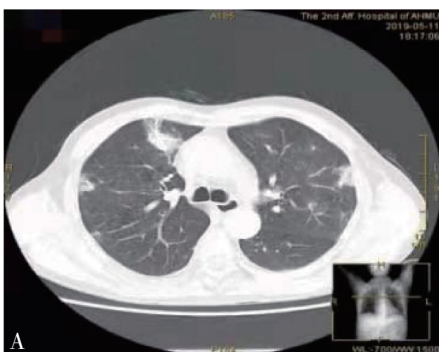


图 3-5 双肺异常密度影



图 3-6 双足趾发黑，皮肤黏膜糜烂



图 3-7 额叶异常密度



图 3-8 基底节异常密度



图 3-9 左脑室旁异常密度

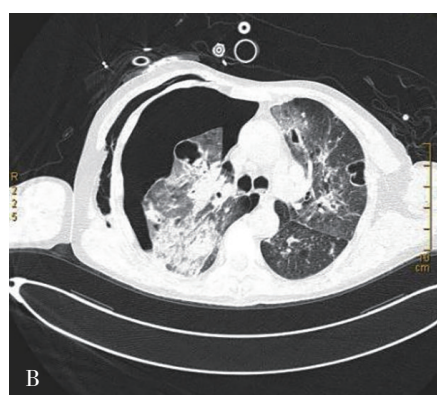
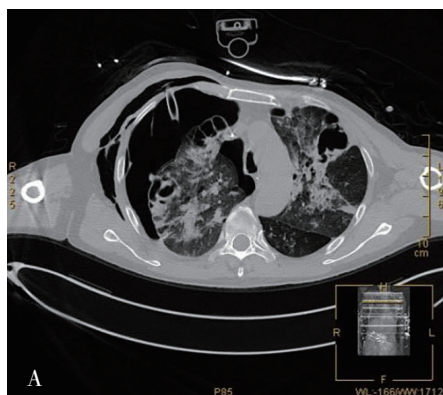


图 3-10 双肺多发肺气囊

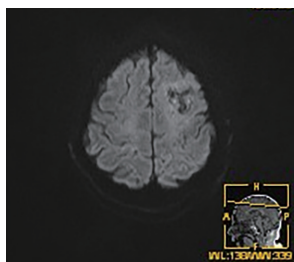


图 3-11 头颅磁共振左额叶异常密度

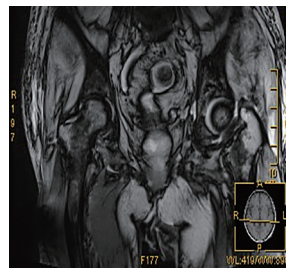
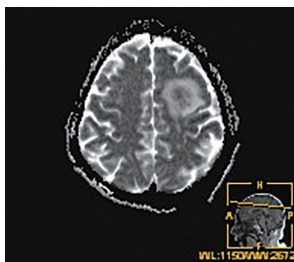


图 3-12 左膝关节腔积液

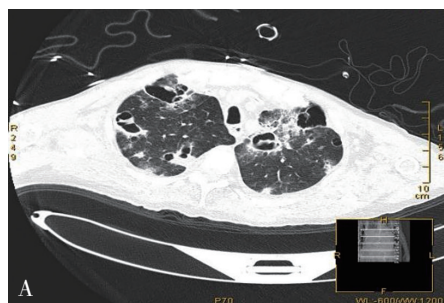


图 3-13 复查双肺多发肺气肿

3. 分析与讨论

该患者以髌关节疼痛起病，存在卧床、制动等血栓形成危险因素，住院期间出现呼吸、循环衰竭等生命体征不稳定表现，急诊肺动脉 CT 成像明确诊断肺栓塞，但经积极治疗后临床改善不明显，生命体征一度难以维持，动态复查心脏彩超均未发现右心扩大、左室“D”型改变等血栓性肺栓塞征象，因此当临床生命体征恶化程度与血栓性肺栓塞严重程度不成比例时，需积极寻找其他可能病因。脓毒症肺栓塞（septic pulmonary embolism, SPE）^[1]是肺栓塞的一种少见类型，病情严重，其特征为含有病原体的栓子脱落后随血流进入肺血管系统导致肺栓塞（或梗死）和局灶性肺脓肿，SPE 诊断依靠临床、微生物学和影像学的证据，包括以下几点：①发现胸膜下外周结节、< 3cm 的楔形影和滋养血管征 CT 表现；②作为可能的脓毒栓子来源，存在活动性肺外感染；③排除其他可能引起肺部浸润影的疾病；④经恰当的抗生素治疗，肺部浸润影吸收。该患者胸部 CT 表现为肺周边多发大小不等结节影、楔形影，存在肺外感染的证据，同时经动态复查相关检查排除血栓性肺栓塞，且经抗生素治疗有效，临床需高度考虑 SPE。根据休克的四大分型，该患者需重点考虑分布性休克中的感染性休克；按照“脓毒症 1 小时集束化治疗”，治疗上予以积极补液、应用广谱抗生素、留取血培养等、测定乳酸、应用血管活性药物等。最重

要的是抗生素应用前留取一切培养证据，包括血、痰、骨髓、皮肤分泌物等，为后续治疗方案的调整提供一定依据。

金葡菌根据菌株对甲氧西林是否耐药分为 MSSA 和 MRSA，金葡菌是形成菌血症的常见致病菌^[2-3]，可形成血源性播散，侵犯机体多个器官。最新年度的中国细菌耐药监测数据显示，金葡菌位于革兰氏阳性球菌感染的第1位。金黄色葡萄球菌因其毒力强、易传播、多重耐药等特点对患者危害极大，一旦细菌入血形成菌血症将明显增加治疗难度，延长住院时间，增加医疗费用^[4-5]。该患者入科时循环极不稳定，结合病史及辅助检查考虑感染性休克，在无病原学依据前提下，针对临床严重的脓毒症休克，经验性使用抗生素：美罗培南+万古霉素；后实验室检查提示痰、骨髓、血培养均为 MSSA；针对 MSSA，可选用苯唑西林等耐酶青霉素、第一代 β 内酰胺类等药物；但对于合并脓毒血症、多脏器功能衰竭的金葡菌血流感染，指南推荐万古霉素和达托霉素仍然是一线用药^[6]；因此针对该患者 MSSA 血流感染，调整抗生素方案为万古霉素 1.0g 12 小时/次+达托霉素 0.36g 1 次/日。金葡菌血流感染可播散、侵犯多个器官，此病例亦表现为骨髓、肺部、颅内等多发侵袭病灶，肺部 CT（图 3-13）亦提示：双肺沿支气管血管束分布的肺气肿样改变。肺气肿为金葡菌肺炎的典型影像学表现，是支气管周围脓肿使终末细支气管和肺泡发生坏死，当与支气管相通后坏死物质排空形成直径 1 ~ 2.5cm、壁厚 1 ~ 2mm、圆形或类圆形薄壁空腔，多发者似蜂窝肺。头颅（图 3-11）磁共振提示：左侧额叶异常密度，考虑菌栓导致的出血性梗死改变。

金葡菌的致病力强弱主要取决于其产生的毒素和侵袭性酶，主要有葡萄球菌溶血素，其可引起各种器官的化脓性感染，中耳炎、脑膜炎、心瓣膜炎、化脓性骨髓炎，败血症等；杀白细胞素（panton-valentine leukocidin, PVL）可导致全身的感染和脓毒血症等；中毒性休克综合征毒素可引起中毒性休克综合征（toxic shock syndrome, TSS）。TSS 是一种暴发性革兰氏阳性菌感染，通常由金葡菌或化脓性链球菌所引起。金葡菌 TSS 以发热、严重低血压、皮疹为主要表现，其病理生理和发病机制与感染性休克有关。目前尚无单一标准足以诊断金葡菌 TSS，美国疾病预防控制中心拟定的 TSS 诊断标准^[7]如下：①突发高热；②皮疹常为弥漫性红色斑疹；③发病后 1 ~ 2 周出现皮肤脱屑；④低血压或直立性晕厥；⑤全身有 3 个或 3 个以上器官受损；⑥血、咽拭子、脑脊液细菌培养阴性，亦可阳性。以上各点均符合，可以确诊，缺某一项则视为可疑病例，但使用这些严格的标准可能会低估该综合征的发生率，因此临床需高度警惕金葡菌 TSS。该患者起病急，病程中出现高热、多器官功能衰竭（呼吸、循环、肾脏、中枢神经系统）、脓毒血症等临床表现，需高度怀疑 TSS。

回顾该患者整体病情变化过程，在初始肺动脉 CT 成像诊断肺栓塞予以积极正规的治疗后，患者病情无明显好转，反而生命体征进行性恶化，病程中出现多个脏器功能受损。因此临床上出现初始诊断不能解释病情演变时，适时地转变思维，正确地寻找证据，分析病情，合理地用“一元论”来解释病情的发生发展，为抢救生命赢得宝贵的时间。

（黎命娟，曹利军，杨翔，鹿中华，
胡秋源，孙昀 安徽医科大学第二附属医院）

专业点评

本病例是由于髋关节的金葡菌感染致菌血症，造成典型的脓毒性肺栓塞以及多个脏器受累，最终救治成功。非常值得大家学习与借鉴。

脓毒性肺栓塞（septic pulmonary embolism, SPE）是一种少见疾病，不同于血栓性肺栓塞。SPE 是由来源于肺外感染灶的包含病原微生物的菌栓，造成的肺动脉及其分支的机械堵塞及炎症反应，从而引起脓毒症和肺局部脓肿。SPE 诊断标准：①发现胸膜下外周结节、< 3cm 的楔形影和滋养血管征 CT 表现。滋养血管征为一支血管影连接肺部周边病灶，在 2/3 以上的患者中出现，可作为高度提示 SPE 的征象；②作为可能的脓毒栓子来源，存在活动性肺外感染；③排除其他可能引起肺部浸润影的疾病；④经恰当的抗生素治疗，肺部浸润影吸收。脓毒症患者，若出现发热、呼吸道症状和相应的胸部影像学改变时，应考虑 SPE 的可能。早期诊断，有效的抗生素治疗，积极控制肺外感染，多数患者预后良好。

（张玉想 解放军总医院第八医学中心）

参考文献

- [1] Ufuk F, Kaya F, Sagtas E, et al. Non-thrombotic pulmonary embolism in emergency CT [J]. Emergency Radiol, 2020, 27 (3): 343-350.
- [2] 李曙光, 廖康, 苏丹虹, 等. 2018 年中国 11 所教学医院院内感染常见病原菌分布和耐药性 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (47): 3775-3783.
- [3] 袁莉莉, 李光辉. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床治疗现状及进展 [J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9 (4): 299-306.

- [4] Choo E J, Chambers H F. Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia [J] . *Infect Chemother*, 2016, 48 (4) : 267-273.
- [5] Reddy P N, Srirama K, Dirisala V R, et al. An Update on Clinical Burden, Diagnostic Tools, and Therapeutic Options of *Staphylococcus aureus* [J] . *Infect Dis*, 2017, 22: 10.
- [6] Holland T L, Arnold C, Fowler V G. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia:a review [J] . *JAMA*, 2014, 312 (13) : 1330-1341.
- [7] Wilkins A L, Steer A C, Smeesters P R, et al. Toxic shock syndrome-the seven Rs of management and treatment [J] . *J Infection*, 2017, 74 (1) : S147.