



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.019

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.019

· 病例报告 ·

脓毒性休克伴肝硬化老年患者谵妄一例

刘茂竹 何义菊 刘婷 杨丽清 陈恩强

[关键词] 谵妄; 肝性脑病; 脓毒症; 丙泊酚

[中图分类号] R969;R749 [文献标识码] B

患者,男,77岁,因“腹胀伴发热1个月、呼吸困难7天”于2022年3月10日入院。患者1个月前无明显诱因出现腹胀、纳差、发热,先后就诊于当地多家医院,但症状未见明显好转。7天前患者逐渐出现呼吸困难、氧合差、血压降低,遂转入当地医院ICU治疗,但仍反复发热,于2022年3月10日转入四川大学华西医院急诊ICU(EICU)。患者既往一般情况良好,无高血压、糖尿病等慢性病史。入院体格检查:T 37.5℃,P 90次/分,R 20次/分,Bp 101/55 mmHg,血氧饱和度97%。神志昏迷,呼之不应,刺痛无反应,双瞳对光反射消失,腹部体格检查不合作,肠鸣音减弱,四肢肌力体格检查不合作,余无特殊。入院完善相关检查:降钙素原0.700 ng/ml(<0.046 ng/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同);红细胞计数 $3.28 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$),血红蛋白72 g/L($130 \sim 175$ g/L),中性分叶核粒细胞百分率80.9%($40.0 \sim 75.0\%$),PLT计数 $89 \times 10^9/L$ ($100 \sim 300 \times 10^9/L$);血肌酐160 $\mu\text{mol}/L$ ($68 \sim 108$ $\mu\text{mol}/L$);血清谷氨酰转氨酶87 IU/L(<60 IU/L),AST 83 IU/L(<40 IU/L),白蛋白28.6 g/L($40.0 \sim 55.0$ g/L)。头胸腹部CT检查结果:双肺间质纤维化伴感染;肝脏淋巴瘀滞,门静脉增粗,管径约1.8 cm,门腔间隙、食管胃底多发血管影,盆腹腔散在积液,双肾周静脉及桥隔增厚,上述考虑肝硬化,门脉高压,侧枝循环开放可能,余无特殊。初步诊断:1. 脓毒性休克;2. 重症肺炎(呼吸衰竭气管插管术后);3. 多脏器损伤(脑、心脏、肾脏、肝脏及凝血系统);4. 消化道出血(?);5. 中度贫血;6. 低蛋白血症;7. 高脂血症(高甘油三酯血症);8. 血小板减少;9. 肝硬化失代偿期。患者入EICU后,因带入气管插管、有创呼吸机支持呼吸,予以丙泊酚乳状注射液(每日1 000~2 000 mg、每小时50 mg微量泵泵注,总剂量为7 000 mg)联合注射用盐酸瑞芬太尼(每日2~3 mg,微量泵泵注)镇静镇痛、美罗培南(每次1 000 mg、每8 h 1次静脉滴注)联合万古霉素(每次1 000 mg、每8 h 1次静脉滴注)抗感染,辅以抑酸护胃等治疗。3月13日患者血二代测序结果检出巨细胞病毒(CMV)及EB病毒(EBV),遂加用阿昔洛韦(每次500 mg、每8 h 1次静脉滴注)抗病毒治疗。期间因考虑噬血细胞综合征,加用地塞米松(每次10 mg、每日1次静脉

滴注)抗炎治疗。患者自3月14日开始体温恢复正常,为进一步治疗于3月16日转入我院ICU,继续有创呼吸机辅助通气,予以丙泊酚乳状注射液(每日500~1 000 mg、每小时50 mg微量泵泵注,总剂量为5 500 mg)联合枸橼酸舒芬太尼注射液(每日200~300 μg ,微量泵泵注)镇静镇痛,同时继续抗细菌、抗病毒及抗炎治疗。期间患者痰培养结果显示近平滑念珠菌,临床不排除肺部真菌感染可能,故加用卡泊芬净(每次50 mg、每日1次静脉滴注)抗真菌治疗。经上述治疗后患者各项炎症指标水平逐渐下降,经评估于3月22日拔除气管插管,予鼻导管吸氧。患者自3月23日起出现神情淡漠、不言语、精神较差等症状,3月27日起精神逐渐好转,但仍然缄默不语。3月29日转入感染科普通病房,继续抗细菌、抗病毒、抗真菌及激素抗炎治疗。患者转入感染科当日神志清楚,声音嘶哑,不能完全遵嘱,3月31日出现嗜睡及对时间定位不准确等症状。结合患者肝硬化基础及3月30日血氨46.1 $\mu\text{mol}/L$ ($9.0 \sim 33.0$ $\mu\text{mol}/L$)等情况,考虑为肝性脑病(HE),予门冬氨酸鸟氨酸(每次10 g、每日1次静脉滴注)降血氨治疗。患者自4月1日起先后出现神情淡漠,缄默不语,嗜睡,对时间、人物、地点定向力障碍(将白天认作黑夜、儿子认成兄弟、认为自己身处香港),胡言乱语及睡眠觉醒周期颠倒(白天嗜睡,晚上失眠)等症状。因其解黑便,考虑消化道出血可能,予禁食禁饮、抑酸护胃、激素减量等处理。4月3日复查血氨水平降至正常。4月4日我院心理卫生中心会诊考虑患者出现谵妄,建议予喹硫平治疗。因患者消化道出血正处于禁食期,故一直未服该药,嘱家属通过与患者多交流、帮助其调整睡眠等非药物干预方式促进患者康复。4月7日神经内科会诊建议完善MRI检查,结果未见明显异常。自4月7日起患者谵妄症状逐渐好转,胡言乱语较前减少,对人物、地点、时间定位准确,直至4月10日谵妄相关表现完全消失,复查血氨36.6 $\mu\text{mol}/L$ 。进一步分析发现,患者在ICU治疗期间曾较长时间使用丙泊酚,综合分析后本次谵妄的原因主要考虑为丙泊酚药物不良反应。患者4月13日症状好转出院,出院后5个月电话随访未再出现神经精神症状,预后良好。

讨 论

谵妄是一种急性、短暂且可逆的神经综合征,主要临床特征包括认知、意识、定向力、行为障碍及睡眠觉醒周期紊乱等。该患者出现如前所述症状,与谵妄的临床表现相似。询问其病史得知患者既往无精神疾病病史,未服用过精神类药物,无老年痴呆症病史,且以上症状为急性出现,不同于老年痴呆症起

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院临床药学部(刘茂竹),感染性疾病中心(刘茂竹、何义菊、刘婷、杨丽清、陈恩强);阿坝州人民医院感染科(何义菊);简阳市人民医院感染科(刘婷)

通讯作者:陈恩强,E-mail:chenenqiang1983@hotmail.com

病隐匿的特征,故排除精神疾病及老年痴呆症。经心理卫生中心专科医生评估后,该患者诊断为谵妄。本例患者无脑卒中及颅脑外伤史,入院体格检查头颅无异常,住院期间未出现头痛、呕吐、偏瘫、肢体感觉异常等症状,头部 CT 平扫及 MRI 头部血管增强扫描结果提示无明显脑实质及脑血管病变。故谵妄的病因不考虑为中枢神经系统疾病。

HE 是肝硬化患者常见的脑功能障碍,谵妄是 HE 临床表现之一^[1]。HE 病理生理机制尚不明确,大脑氨的积累被认为是引起 HE 的关键因素。本例患者因初期考虑为噬血细胞综合征使用激素治疗,后者可能导致消化道出血从而引起血氨水平升高。此外,患者有肝硬化基础,可能引起血氨代谢障碍致高氨血症。患者 3 月 30 日检查结果显示血氨水平为 46.1 $\mu\text{mol/L}$,医师结合患者临床表现考虑其有 HE 可能,予降血氨治疗后 4 月 3 日复查血氨水平恢复正常,然而在此期间患者的认知水平及精神症状等未见明显好转。4 月 10 日复查血氨水平反弹(36.6 $\mu\text{mol/L}$),而此时患者的认知、意识、定向力等均恢复正常。结合临床经验分析,认为该患者谵妄与 HE 的病情变化间缺乏相关性,故由 HE 引起谵妄的可能性不大。

本例患者入院后诊断为脓毒性休克,据报道约 30% 的脓毒症患者会出现脓毒症相关谵妄(SAD),即在中枢神经系统无直接感染证据的情况下,由脓毒症引起的脑功能障碍,且这种神经损伤在脓毒症治愈后仍可能持续存在^[2-4]。目前 SAD 尚缺乏统一的诊断标准,其作为一种排除性诊断,在诊断前需鉴别并排除其他的脑部疾病及药物影响^[2-4]。该患者既往无中枢神经系统疾病,入院后检查未发现明显的脑实质及脑血管病变,无颅内感染证据,可排除原发性脑病的影响。根据患者住院期间的用药情况及相关文献资料,不能排除药物诱发谵妄的可能,故 SAD 不作为该患者谵妄发生首要考虑的病因。

约 39% 的老年患者发生谵妄与药物相关,据报道苯二氮䓬类药物、镇静催眠药物、阿片类镇痛药物等均可诱发谵妄^[5-6]。丙泊酚是 ICU 气管插管镇静治疗的基本药物,多项研究均提示丙泊酚有诱发谵妄的可能^[7-8]。本例患者入院后于 3 月 10 日~3 月 21 日使用丙泊酚乳状注射液(总剂量为 12 500 mg)镇静。另外,该患者有肝硬化基础,入院检查其血清谷氨酰转氨酶、AST 等肝酶水平均升高,白蛋白水平降低,有肝功能异常的可能。丙泊酚主要经肝脏代谢,药物代谢受影响时其不良反应可能更明显。根据国家药品不良反应监测中心所采用的不良反应因果关系评定方法进行药物关联性分析:(1)患者不良反应的出现与丙泊酚的使用有合理的时间关系;(2)美国食品药品监督管理局(FDA)发布的丙泊酚引起的不良反应事件包括谵妄;(3)停药后患者谵妄症状约 2~3 周好转;(4)此后未再次使用丙泊酚;(5)该患者所使用的合并用药中与谵妄发病关联性可能较强的药物为阿片类镇痛药瑞芬太尼及舒芬太尼,原发疾病中不排除脓毒症引起谵妄的可能。而瑞芬太尼及舒芬太尼药品说明书未记载谵妄的不良反应,FDA 发布的瑞芬太尼及

舒芬太尼引起谵妄的不良报告数较少,且另有文献报道瑞芬太尼及舒芬太尼可降低术后谵妄的发生率^[9-10]。综上,认为本例患者为丙泊酚所致谵妄的可能性大,药物关联性评价结果为“可能”。

研究发现 ICU 患者住院期间出现谵妄还可能受到 ICU 光照及噪音强度等环境因素的影响^[11]。通过降低环境噪音、白天提供充足照明、营造熟悉氛围等方式优化 ICU 环境有助于预防 ICU 谵妄^[12]。该患者在入感染科普通病房前曾较长时间于外院及本院 ICU 治疗,因此 ICU 环境因素也可能在其谵妄的发生发展中起作用。

综上,临床上由于患者病情严重、合并症多、谵妄表现缺乏特异性等诸多原因的影响,大概 55%~80% 的谵妄患者未被识别和诊断^[5,13]。而谵妄的发生发展与患者不良预后如住院时间延长、住院费用增加、死亡率增加和长期认知障碍等有关,若不能及时诊断干预,往往影响其远期预后。因此,临床上对于谵妄的识别诊断及病因鉴别非常重要,应避免漏诊误诊,并及时干预将患者不良预后的风险降到最低。

参 考 文 献

- [1] Coggins C, Curtiss C. Assessment and management of delirium: a focus on hepatic encephalopathy[J]. Palliat support care, 2013, 11(4): 341-352.
- [2] Chung H, Wickel J, Brunkhorst F, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? [J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 703.
- [3] 郑毅秀, 钟鸣. 脓毒症相关性脑病: 现状与展望[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 577-579.
- [4] 古丽菲热·塔依尔, 王毅, 于湘友. 经颅多普勒超声在脓毒症相关性脑病中的应用[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 137-139.
- [5] Mattison MLP. Delirium[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(7): ITC49-ITC64.
- [6] Catic A. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients[J]. Drugs Aging, 2011, 28(9): 737-748.
- [7] Pereira J, Sanjanwala R, Mohammed M, et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Anaesthesiol, 2020, 37(2): 121-131.
- [8] Mori S, Takeda J, Carrara F, et al. Incidence and factors related to delirium in an intensive care unit[J]. Rev Esc Enferm USP, 2016, 50(4): 587-593.
- [9] Radtke FM, Franck M, Lorenz M, et al. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium[J]. J Int Med Res, 2010, 38(4): 1225-1232.
- [10] Xu N, Chen Q, Huang S, et al. Sufentanil Reduces Emergence Delirium in Children Undergoing Transthoracic Device Closure of VSD After Sevoflurane-Based Cardiac Anesthesia[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2020, 35(5): 660-665.
- [11] Zaal I, Spruyt C, Peelen L, et al. Intensive care unit environment may affect the course of delirium[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(3): 481-488.
- [12] 张爱琴, 陈俊杉, 余金甜. ICU 患者谵妄非药物管理相关指南的系统评价[J]. 护理学报, 2020, 27(11): 26-32.
- [13] Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection[J]. Anaesthesia, 2016, 71(1): 58-63.

(收稿日期: 2022-03-12)

(本文编辑: 余晓曼)