



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.019

· 病例报告 ·

维持性血液透析患者发热、腹泻伴黄疸一例

蔡士铭 李月红 许慧莹 武向兰

[关键词] 血液净化; 血液透析; 黄疸; 胆管炎

[中图分类号] R575.7; R459.5

[文献标识码] B

患者,男,43岁,因“黄疸、发热伴腹泻1月余”于2018年12月10日入院。1月余前患者无诱因出现皮肤及巩膜黄染,伴低热、纳差、恶心、腹泻,为黄色稀水样便,腹泻7~8次/日,自行服用黄连素、蒙脱石散后腹泻稍好转,于本院门诊查总胆红素(TBiL)78.9 μmol/L(0~26.0 μmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),直接胆红素(DBiL)59.2 μmol/L(<8.0 μmol/L),腹部彩超结果提示淤血肝,甲肝及戊肝抗体、EB病毒DNA、自身免疫肝病抗体谱均为阴性,ALT 55.4 U/L(9.0~50.0 U/L),AST 62.3 U/L(15.0~40.0 U/L),碱性磷酸酶(ALP)507.5 U/L(0~125.0 U/L),γ-谷氨酰转肽酶(GGT)520.4 U/L(10.0~60.0 U/L),腹部CT结果示胆囊小结石、腹盆腔积液,予多烯磷脂酰胆碱、黄连素、盐酸洛哌丁胺、肠道益生菌、蒙脱石散治疗后症状稍好转。后患者间断发热,夜间为著,波动在38~39℃,白天可降至37℃左右,伴气短、黄疸进行性加重,RBC计数 $3.84 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$),Hb 116 g/L(130~175 g/L),C反应蛋白(CRP)100 mg/L(0~8 mg/L),AST 55.9 U/L,ALT 55.9 U/L, TBiL 414.6 μmol/L, DBiL 311.8 μmol/L, WBC计数、PLT计数及中性粒细胞百分比均无异常。为求进一步诊治收入我院。起病以来患者腹泻7~8次/日,大便颜色偏淡,小便约50 ml/日,近1个月体重下降6公斤。既往史:2型糖尿病病史16年,高血压病史4年,1年前因胸闷、憋气、血肌酐进行性升高,考虑肾功能衰竭尿毒症期,开始规律血液透析(每周3次),半年余前行糖尿病足清创治疗。无肝炎、结核感染史。体格检查:生命体征平稳,无肝掌、蜘蛛痣、腹壁静脉曲张,皮肤、巩膜重度黄染,心肺检查无明显异常。腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,双下肢无水肿。入院后实验室检查:WBC计数 $12.3 \times 10^9/L$ ($3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$),RBC计数 $2.71 \times 10^{12}/L$,PLT计数 $492 \times 10^9/L$ ($125 \sim 350 \times 10^9/L$),Hb 83 g/L,CRP 100 mg/L, TBiL 375.9 μmol/L, DBiL 288.7 μmol/L, AST、ALT及大便常规均正常。大便培养结果示肠杆菌科100%,难辨梭菌A/B毒素、痢疾培养结果均为阴性。血培养、甲肝及戊肝抗体、结核杆菌特异性细胞免疫反应、抗核抗体、抗可溶性核抗原谱、类风湿因子、IgG亚型、冷球蛋白、尿尿M蛋白检查结果均为阴性,鳞状细胞癌抗原1.8 ng/ml(<1.5 ng/ml)。MRI胰胆管成像(MRCP)检查结果示胆囊结

石、胆管炎、腹腔积液。先后予头孢哌酮舒巴坦(1.5 g/次、每12 h 1次)、美罗培南(0.5 g/次、每日1次)及阿莫西林克拉维酸钾(0.6 g/次、每日1次)抗感染、输血浆、维生素K纠正凝血治疗。肝穿刺组织病理活检结果:肝细胞部分水样变,可见肝细胞淤胆及毛细胆管内胆栓形成;肝窦内较多急慢性炎细胞浸润,Kupffer细胞增生;汇管区水肿,少许纤维组织增生,较多淋巴细胞、中性粒细胞及少许嗜酸性粒细胞浸润,小叶间胆管不规则,上皮空泡变,细胞形态不一,可见淋巴细胞及中性粒细胞侵胆管上皮,细胆管反应性增生,轻度界面炎(图1)。免疫组化结果:CK7/CK19(胆管+),Mum-1(个别浆细胞+),CD138(个别浆细胞及肝细胞+),CD3(T细胞+),CD8(少量T细胞+),CD68(组织细胞+)。结合临床最终诊断:急性胆管炎,感染所致肝脏损伤。特殊染色结果:网染/Masson:汇管区纤维组织增生、铁染色(++),过碘酸雪夫(PAS,未见异常糖原沉积)、淀粉酶消化后PAS(D-PAS,胆管基底膜未见增厚)、铜染色(-)。请肝胆内科会诊,予甲强龙20 mg/次、每日1次静脉滴注并缓慢减量,其他治疗同前,胆红素水平较前下降,TBiL 175.6 μmol/L, DBiL 144.3 μmol/L,但仍间断发热、腹泻,伴胆红素水平缓慢升高,予阿莫西林克拉维酸钾静脉滴注抗感染无明显改善,改为泼尼松5 mg/次、每日1次口服,后再次发热,体温39℃左右,夜间为重,TBiL 346.6 μmol/L, DBiL 260.3 μmol/L,黄疸伴周身皮肤瘙痒明显,先后予7次血浆置换(表1、图2),每次置换血浆2 000 ml,血浆置换液培养结果示沃氏葡萄球菌、铜绿假单胞菌及弗劳地柠檬酸杆菌阳性,先后予美平联合替考拉宁、舒普深联合替硝唑、阿米卡星抗感染、熊去氧胆酸保肝联合止泻治疗后,患者体温、CRP、胆红素水平逐渐下降,2019年8月复查肝功能、胆红素水平均正常,发热、腹泻、黄疸症状好转。

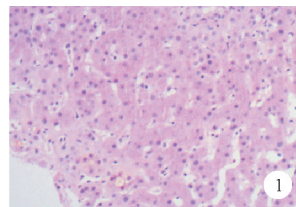


图1 2018年12月21日患者肝穿刺组织病理活检HE染色结果(×200)

讨 论

急性胆管炎主要临床表现为夏科氏三联征(腹痛、黄疸与发热),其特异度高但敏感度低(仅为26%),仅22%胆管炎患

基金项目:首都卫生发展科研专项(2022-3-2243)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科

通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

表 1 血浆置换前后胆红素水平变化($\mu\text{mol/L}$)

时间	TBil		DBil	
	置换前	置换后	置换前	置换后
2019 年 2 月 15 日	346.66	-	260.29	-
2019 年 2 月 19 日	296.15	231.57	228.64	179.35
2019 年 2 月 21 日	272.29	195.14	216.41	160.41
2019 年 2 月 26 日	217.86	157.95	177.64	131.52
2019 年 3 月 1 日	179.50	139.62	147.25	115.48
2019 年 3 月 6 日	204.69	141.75	166.51	116.81
2019 年 3 月 13 日	-	121.11	-	99.62

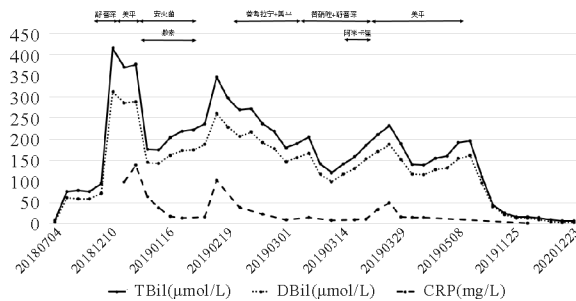


图 2 患者治疗前后 TBil、DBil 和 CRP 水平变化

者存在该三联征,易误诊^[1]。根据 2018 年急性胆道感染东京指南(简称东京指南)^[2],患者有化脓性胆汁、经胆管引流、抗感染治疗后临床症状缓解,则须考虑急性胆管炎。东京指南指出拟诊断急性胆管炎时,需先评估患者有无系统性炎症表现、胆汁淤积、肝功能异常并结合影像学检查以明确诊断,有系统性炎症+胆汁淤积中临床和实验室检查异常表现,其中一项或影像学检查异常表现为疑似诊断,三者均符合可确定诊断。发生机制主要有:(1)胆道梗阻:导致胆汁肠肝循环受阻,增加胆道压力引起胆汁分泌受影响;(2)感染:主要包括肠道菌上行性感染及门静脉血源性感染^[3]。胆道梗阻常见原因主要为胆囊结石、胆管结石,还有胆道狭窄及良恶性肿瘤等^[4]。普通成年人胆石症患病率约为 10%,研究发现血液透析患者胆石症的患病率高达 30%,目前认为与此类患者脂代谢异常引起胆汁中胆固醇水平及胆固醇饱和度指数升高、体内钙磷代谢紊乱致胆汁中钙盐沉积等有关。此外,胆囊主要受自主神经系统支配,尿毒症状态下其功能障碍导致胆汁淤积也可增加结石形成风险^[5]。

急性胆管炎严重程度评价可根据发热(体温 $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$)、年龄(>75 岁)、WBC 计数($>12\times 10^9/\text{L}$)、TBil($>85\text{ }\mu\text{mol/L}$)或低蛋白血症($<0.7\times$ 正常范围下限)将严重程度分为 3 级,无上述情况为 1 级;至少有两项上述情况,但无器官衰竭为 2 级;合并器官衰竭时为 3 级。研究显示患者病情严重程度与死亡率相关,1 级死亡率约 1.2%,3 级死亡率 $>5\%$ ^[6]。治疗方面如合并梗阻(如胆囊结石、胆管结石或胆道肿瘤),应尽早引流胆汁并解除梗阻。明确感染源也十分重要,血培养、胆汁培养可明确病原学,大肠杆菌和克雷伯氏菌是引起急性胆管炎的两种主要常见致病菌^[7-8]。

抗生素治疗建议覆盖上述病原体并根据患者肾功能调整抗生素剂量。对于严重分级不高的患者建议首选第三代头孢菌素(头孢噻肟或头孢曲松);对于严重分级高的患者可使用广谱头孢菌素(头孢吡肟)或哌拉西林+他唑巴坦联合用药。东京指南建议抗生素疗程为控制感染源后 4~7 日,但肠球菌

和链球菌因存在引起感染性心内膜炎风险,建议为 2 周^[8]。抗生素选择:如严重程度为 1 级,可选择头孢唑啉、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、环丙沙星、左氧氟沙星或莫西沙星;2 级可选择头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、环丙沙星、左氧氟沙星或莫西沙星;3 级可选择哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、厄他培南+甲硝唑^[2,9-10]。对于胆汁淤积合并严重黄疸和瘙痒患者,可选择血浆置换治疗。内源性阿片类物质、5-羟色胺和组胺在瘙痒发病机制中起作用,血浆置换可减轻患者瘙痒程度^[11]。血浆置换常见不良反应主要有过敏、低血压、出血、低血钙等,治疗前后需密切监测。

透析患者合并糖尿病,则免疫功能低下、感染风险增加^[12]。本例患者长期维持性血液透析治疗,此次发病前因糖尿病足反复清创,长期使用抗生素,反复腹泻,不除外肠道菌群紊乱。平时油腻饮食,MRCP 检查结果提示胆囊结石,存在多种引起胆道感染的危险因素;以腹泻、发热、黄疸为主要表现,ALP、GGT 明显升高,转氨酶轻度升高,胆红素升高以 DBil 为主,考虑感染以胆系为主,抗生素治疗后胆红素较前下降,肝脏组织病理检查结果提示患者黄疸和肝损害与胆管炎感染有关。经血浆病原学培养,选用胆汁中浓度高的抗生素并兼顾厌氧菌抗感染联合血浆置换后,患者病情明显好转。

血液透析患者常因营养状态差、贫血、低蛋白血症、免疫功能低下,而易合并非特异性感染,需规范应用抗生素,避免耐药和肠道微生态紊乱。对于胆系感染的患者应明确病原学,选择胆汁浓度分布高的抗生素治疗。

参考文献

- [1] Ueda H, Ban D, Kudo A, et al. Refractory longterm cholangitis after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study[J]. World J Surg, 2017, 41(7): 1882-1889.
- [2] Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 31-40.
- [3] Mukai S, Itoi T, Baron TH, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guide-lines[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 2017, 24(10): 537-549.
- [4] Mohammad Alizadeh AH. Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(4): 404-413.
- [5] Park JS, Jeong S, Cho JH, et al. Clinical outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis in end-stage renal disease patients on hemodialysis[J]. Turk J Gastroenterol, 2020, 31(7): 538-546.
- [6] Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 17-30.
- [7] Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and chole-cystitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 3-16.
- [8] Gomi H, Takada T, Hwang TL, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017, 24(6): 310-318.
- [9] Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 55-72.
- [10] Mori Y, Itoi T, Baron TH, et al. Tokyo Guidelines 2018: management strategies for gall-bladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos)[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 87-95.
- [11] Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19): 3418-3426.
- [12] 陈汝清, 白亚飞, 王春莉, 等. 接受维持性血液透析治疗患者感染相关住院事件发生危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7): 762-764.

(收稿日期: 2022-02-28)

(本文编辑: 余晓曼)