·病例报告·

中老年腹泻相关型溶血性尿毒症综合征一例并文献复习

龙雄初　杨冰　王琰　左力　蔡美顺

溶血性尿毒症综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是临床上少见的急危重症之一,是以微血管内溶血性贫血、血小板减少及急性肾衰竭为特征的一种综合征。腹泻相关型HUS(D+HUS)患者多见于儿童,少见于成人,中老年患者罕见报道。最近本院成功救治1例中老年D+HUS患者,现将患者的诊治情况总结报告如下,并结合病例进行文献复习。

患者女,63岁,因"腹痛19 d,便血16 d,血肌酐升高、血小板下降13 d"收住入院。患者于19 d前因不洁饮食后出现上腹部隐痛,伴恶心,疼痛与进食无关,约2 h后转移至脐周,右下腹为著,为持续性绞痛,疼痛较为剧烈,自行口服氨酚待因片后疼痛能缓解。2 d后患者自觉腹部疼痛难忍,疼痛性质及部位同前,遂就诊于当地县医院,考虑"阑尾炎"不除外,予抗感染治疗(具体药物及剂量不详)后疼痛仍无好转,并出现排暗红色血便,初期血与大便混合,呈糊状,无粘液,无里急后重,约2次之后开始排鲜红色血水样便10次左右,总排便约400 ml,便后腹痛可稍缓解,伴发热,体温37.5℃,遂转诊于北京某医院。仍诊断"阑尾炎",入院后给予禁食水、补液、抗感染并行剖腹探查术+回盲部切除术+部分小肠切除术,术后患者腹痛较前明显缓解,但血便次数未见减少,仍为每天10次左右,稀水样,且量有所增加,颜色较前加深,每天量约600 ml,尿量较前减少至200 ml/d,尿色加深,逐渐出现全身水肿,伴胸闷、气短症状,化验提示HGB及PLT进行性下降,HGB最低至61 g/L,PLT最低降至26×10⁹/L,血肌酐及尿素氮进行性升高,血肌酐自73.5 μmol/L升高至497.8 μmol/L,即给予血液透析、输血浆及全血、利尿、抗感染等治疗,患者血肌酐逐渐下降至186 μmol/L,尿量逐渐恢复至900 ml/d。但腹痛、水肿未完全缓解,蛋白尿(24 h尿蛋白1.5 g),血便无好转,为进一步诊治来本院诊治。既往:患者10年前因子宫下垂行子宫全切术;高血压病史2年,服用苯磺酸氨氯地平片5 mg qd血压控制良好;其他无特殊。入院查体:体温37.0℃,脉搏90次/min,呼吸18次/min,血压148/78 mmHg。神清语利,由平车推入病房,急性病容,皮肤黏膜色泽苍白,心肺查体未见明显异常。左侧腹股沟区可见股静脉临时双腔导管,导管固定在位,导管出口及周围清洁干燥,无出血及渗血。腹正中可见一长约7 cm手术瘢痕,下腹部可见一陈旧性瘢痕。腹壁柔软,上腹部查体未见异常,下腹部轻度压痛,腹肌无紧张,无反跳痛。听诊肠鸣音亢进,10~12次/min,无气过水声,血管无杂音。左侧上臂、左侧后背、右侧大腿可见明显瘀斑,双侧上肢水肿,双侧下肢有可凹性水肿。

辅助检查:(1)常规化验:血常规:白细胞5.60×10⁹/L,中性细胞76.2%,HGB 51 g/L,PLT 54×10⁹/L,网织红细胞绝对值0.1163×10⁶/μl,网织红细胞6.61%;弥散性血管内凝血(DIC)全项:PT 11.4 s,PTA 90%,INR 1.07,纤维蛋白降解产物11.2 μg/ml;生化:总蛋白(TP)48.9 g/L,白蛋白(Alb)29.1 g/L,尿素21.44 mmol/L,肌酐177 μmol/L,尿酸457 μmol/L,eGFR 36.02 ml·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$。(2)尿相关检查:尿常规:蛋白2+,尿胆原+,潜血2+,红细胞63/μl;24 h尿蛋白2.8 g;相位差镜检红细胞:正常27%,棘状9%,面包圈51%,皱缩3%,草莓状10%。(3)便相关检查:粪便潜血阳性,便培养2 d,经鉴定未检出沙门、志贺菌属。(4)溶血相关化验:外周血找破碎红细胞约3%;总胆红素(TBIL)42.2 μmol/L,间接胆红素(IBIL)19.9 μmol/L,乳酸脱氢酶(LDH)638 U/L;Coombs试验:阴性;游离血红蛋白:123 mg/L(参考值0~40 mg/L);结合珠蛋白:<5.83 mg/dl(参考值36.0~195.0 mg/dl)。(5)感染相关:血沉13 mm/h;降钙素原0.617 ng/ml;CRP 3.73 mg/L;HIV抗原/抗体:阴性。(6)其他化验:ADMAMTS 13活性89%(参考值40%~99%);补体FH因子抗体(ELISA)阴性;补体FH因子浓度(ELISA)333.2 μg/ml(参考值247~1010.8 μg/ml);肿瘤常规七项未见异常,影像学检查无肿瘤证据;补体C3、C4均正常;抗肾小球基底膜抗体、心磷脂抗体、ANCA、抗核抗体和抗dsDNA及狼疮抗凝血因子试验均为阴性。(7)CT:双肺纹理增重,双侧胸腔积液或胸膜增厚可能;胸部CT:右肺散在结节、实变影,双肺下叶散在炎性灶,伴双侧少量胸水。腹部CT(外院):阑尾增粗肿胀,考虑阑尾炎,结肠周围脂肪间隙模糊并少许渗出,降结肠周围明显,腹膜略增厚,考虑炎性改变可能,盆腔少许积液。(8)肾穿刺活检:血栓性微血管病肾损害。(9)其他:超声心动图示左室舒张功能减退;心电图未见异常。其他检查及动态监测结果见表1。

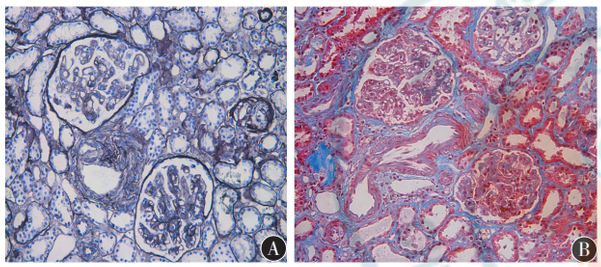
肾脏病理:光镜下肾穿刺组织可见28个肾小球,其中1个缺血性硬化,其余肾小球系膜细胞及基质轻度弥漫增生,伴节段性内皮细胞增生,基底膜增厚;其中2个肾小球节段性微血栓形成。肾小管上皮细胞空泡及颗粒变

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.12.013
作者单位:100044　北京大学人民医院肾内科
通信作者:杨冰,Email:yangbingqf@163.com

表1　患者住院期间主要指标动态监测结果

时间	WBC ($\times10^9$/L)	RBC ($\times10^{12}$/L)	HGB (g/L)	PLT ($\times10^9$/L)	TBiL (μmol/L)	IBiL (μmol/L)	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	UA (μmol/L)	LDH (U/L)	SFHB (mg/L)	HPT (mg/dl)
第1天	5.6	1..64	51	76	–	–	–	–	–	–	–	–
第2天	5.4	2.15	67	76	42.2	19.9	21.44	177	457	638	123	–
第3天	6.3	2.09	66	54	–	–	–	–	–	–	–	<5.83
第5天	4.1	2.94	89	85	–	–	9.68	148	457	–	–	–
第8天	6.1	3.15	98	129	14.1	5.6	10.78	144	–	213	52	8.11
第11天	5.4	2.44	76	116	–	–	–	–	–	–	–	–
第14天	3.9	2.88	90	115	–	–	5.45	93	–	–	11	59.5
第21天	2.8	2.99	92	150	13.1	5.3	3.69	84	–	248	1.0	20.9
第28天	3.4	3.24	98	162	–	–	–	–	–	–	15.0	–
第44天	3.3	3.17	95	145	9.4	3.9	3.38	86	–	171	–	–

注：TBiL：总胆红素；IBiL：间接胆红素；LDH：乳酸脱氢酶；SFHB：游离血红蛋白；HPT：结合珠蛋白；–：未测



注：A：PASM染色；B：Masson染色

图1　患者肾脏病理（光镜 ×400）

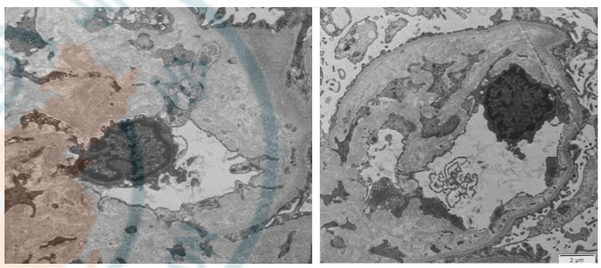


图2　患者肾脏病理（电镜 ×6000）

性，多灶状刷毛缘脱落、管腔扩张，灶状萎缩。肾间质水肿，灶状淋巴及单核细胞浸润伴纤维化。小动脉管壁增厚、内皮细胞增生，管腔狭窄。见图1。透射电镜：肾小球系膜细胞及基质增生，节段性插入，基底膜内疏松层增宽，内有细胞碎片沉积，毛细血管袢管腔狭窄。肾小管上皮细胞微绒毛脱落，部分萎缩。肾间质水肿，淋巴、单核细胞浸润伴纤维化。见图2。

诊治经过：入院后给予输注新鲜冰冻血浆、洗涤红细胞、降压、利尿、纠正贫血等对症支持治疗。先后请胃肠外科、消化内科、血液科等多学科会诊。除外肾穿刺禁忌后行肾穿刺活检，病理提示血栓性微血管病肾损害。考虑D+HUS诊断明确，入院第3天开始进行血浆置换，以左股内静脉为血管通路，抗凝方式为枸橼酸钠，按每日30 ml/kg血浆量行血浆置换，置换时血流量80～100 ml/min，血浆置换液流量以5 ml/min开始逐渐增加至10 ml/min，隔日1次，直至复查外周血红细胞碎片阴性，HPT和SFHB至正常范围，PLT、HGB上升，血胆红素、LDH降至正常水平，血性腹泻停止，停止血浆置换。共行血浆置换治疗5次，病情好转出院。出院继续给予苯磺酸氨氯地平片降压、利可君升白细胞、口服双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌（培菲康）调节肠道菌群、叶酸纠正贫血等治疗。2个月后门诊随访患者，诉精神饮食可，腹痛和血便未再出现，复查血常规、尿常规、便常规及潜血、肝肾功能等未见异常，目前仍在继续随诊中，病情平稳。

讨论　HUS属于经典的血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy，TMA）之一，最早见于1955年由Gasser等人的报道。HUS典型的临床表现为微血管性溶血、血小板减少和急性肾损伤三联征，肾受累常较为严重，大约有30%的HUS患者还可出现中枢神经系统异常和发热[1]。病因涉及基因异常、病原体侵袭及药物损害等多种因素。目前发病机制仍有待进一步阐明，已知与细菌感染、补体调节分子异常、膜辅助蛋白、B因子和其他补体相关因子等密切相关。HUS总体发病率为每年2.1人/10万人，小于5岁的儿童发病率最高达每年6.1人/10万人，50～59岁成人发病率最低为每年0.5人/10万人[2]，中老年HUS患者罕见报道。

HUS的临床分型在不同文献中有不同的分类[3]，依据起病时临床表现及病因可分为典型HUS（腹泻相关型，D+HUS）、非典型HUS（非腹泻相关型，aHUS）；依据病因不同可分为肺炎链球菌相关的HUS、H1N1和流感相关的HUS、维生素C缺陷HUS、DGKE突变相关的HUS、补体相关HUS等；依据其发病时临床表现是否包含全部三联征分为完全型（即表现上述3项）、部分型（只表现其中2项）。在临床实践中，HUS常分为D+HUS和aHUS两大

类。D+HUS常见于儿童，aHUS多见于成人。D+HUS在儿童患者中性别分布无明显差异，但成人以女性多见[4]。本例患者女性，63岁，先有腹痛、血性腹泻等症状，后有典型三联征及发热等临床表现，经过支持对症治疗、血浆置换、感染控制以后肾脏恢复良好，考虑为中老年D+HUS。

中老年D+HUS因患者临床罕见而少见报道。根据儿童和成人HUS的研究表明，70%的HUS与肠道感染产志贺毒素的细菌相关，尤以大肠杆菌（血清型O157:H7）最常见[5]。近90%的D+HUS患者有腹痛、腹泻、呕吐等“胃肠炎”的前驱症状。腹泻通常在HUS发病前3～5 d出现，重者为便血或血性腹泻伴腹痛。HUS患者起病急、进展快，2～10 d后出现血栓性微血管病性溶血、血小板减少和肾衰竭，从而引发相应的临床表现。患者可见面色苍白、血尿或者酱油色尿，皮肤黏膜的出血点或瘀斑、少尿或无尿、全身水肿，少数伴有高血压和发热，实验室检查表现为HGB降低，PLT降低（常达60×10^9/L以下），HPT下降，SFHB升高，TBiL和IBiL及LDH增高，氮质血症，外周血红细胞碎片阳性（比例超过2%），Coombs试验阴性，凝血功能检查基本正常。本例患者为63岁女性，患病前有不洁饮食史，前驱消化系统症状有腹痛和血性腹泻，化验和临床表现有微血管病性溶血性贫血、消耗性血小板减少及急性肾衰竭经典三联征，肾穿刺病理符合TMA。结合病史、症状、体征、辅助检查及既往文献，考虑本例患者符合D+HUS诊断。至于便培养未检出病原菌，因患者初期未行相关检查，错过了检查时机，后期大量应用了抗生素，粪便中致病菌数量已减少甚至被消除，故便培养阴性。

治疗HUS目前尚无特别的方法，优先支持治疗（调整水电解质平衡、控制血压等）[3]，一般而言，儿童D+HUS仅靠急性期支持性治疗就可以使绝大多数儿童康复。其他治疗方法有病因治疗（抗感染）、血浆治疗（血浆置换）、血液净化、免疫制剂治疗等。其中文献报道16个研究已经证实血浆输注或置换对大部分HUS患者有效[6]，尤其是对于有高病死率的成人D+HUS，血浆置换是降低病死率和远期肾功能损害程度的有效治疗手段[4]。此外，90%以上的HUS患者均有不同程度的肾损害，超过50%患者因严重肾损伤需要透析[3]。血液净化可有效地清除患者循环中潜在的毒性物质、解除容量负荷过重、纠正电解质紊乱及氮质血症，是治疗HUS不可或缺的有效方法。而对由于感染大肠埃希菌O157:H7引起的D+HUS患者是否行病因治疗（应用抗生素）尚存争议，Wong等[7]报道大肠埃希菌O157:H7感染患儿应用抗生素治疗增加了发生HUS危险，并使HUS相关病死率大大提高。但Meta分析结果显示，使用抗生素并未增加HUS发生率，目前多主张在疾病早期应使用有效、肾毒性小的抗生素[8]。本例患者给予对症支持及输注血浆等治疗19 d病情无明显缓解，且血色素进行性下降、肾功能无好转，后经血浆置换5次等综合治疗后腹痛缓解，血性腹泻停止，微血管病性溶血、贫血及血小板减少等迅速好转，肾脏恢复亦良好。根据本例患者的处置经验和以往文献报道可以得出结论，血浆置换、血浆输注、抗感染、血液透析等综合治疗对中老年D+HUS有很好的临床疗效。

综上所述，本例患者D+HUS诊断明确，临床罕见，其常见病因、前驱症状、典型的临床表现及疾病的进展过程与预后与儿童型D+HUS大致相同。通过文献复习和对本例的患者处置经验，对中老年D+HUS的诊治有如下体会：一是初始症状不典型，临床医师对中老年D+HUS缺乏全面的认识，易误诊误治；二是临床症状重，起病急，进展快，病情复杂，恢复慢，病程较儿童HUS长；三是临床治疗中老年D+HUS除对症支持治疗外，早诊断和及时给予以血浆置换、血液净化为主的综合治疗是成功救治和改善患者预后的关键。

参　考　文　献

[1] 谌贻璞, 主编. 肾脏内科诊疗常规[M]. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 65.

[2] 谌贻璞, 余学清, 主编. 肾内科学[M]. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2015: 236-243.

[3] Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome[J]. Turk Pediatri Ars, 2015, 50(2): 73-82. DOI: 10.5152/tpa.2015.2297.

[4] 李文娟. 溶血性尿毒症综合征的临床分析[D]. 太原：山西医科大学, 2008.

[5] Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga - toxin - producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome[J]. Lancet, 2005, 365(9464): 1073-1086.

[6] Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long - term renal prognosis of diarrhea - associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. JAMA, 2003, 290(10): 1360-1370. DOI: 10.1001/jama.290.10. 1360.

[7] Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157: H7 infections[J]. N Engl J Med, 2000, 342(26): 1930 - 1936. DOI: 10.1056/NEJM200006293422601.

[8] Safdar N, Said A, Gangnon RE, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157: H7 enteritis: a meta-analysis[J]. JAMA, 2002, 288(8): 996-1001.

（收稿日期：2017-09-19）
（本文编辑：杨克魁）