

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00828

• 专题报道 •

重症埃博拉病毒病患者脏器功能损害与加强支持治疗的文献分析

刘毅^{1,2*}, 李成忠^{1,3}, 张景熙^{1,4}, 陈志辉^{1,3}

1. 中国人民解放军第二批援利医疗队
2. 第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433
3. 第二军医大学长海医院感染科, 上海 200433
4. 第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 通过复习相关文献分析和总结重症埃博拉病毒病患者的脏器功能损害表现以及相应的支持治疗方法。

方法 检索 Medline 和 EMbase 数据库, 选取 2014 年以来收治于重症监护病房(ICU)的重症埃博拉病毒病病例, 收集患者的临床表现、治疗经过以及预后等资料, 结合相关文献进行分析和总结。 **结果** 共检索到 7 篇病例研究, 报告了 10 例重症埃博拉病毒病患者。几乎所有患者都伴发内环境紊乱、肝损伤、血小板降低。4 例患者出现呼吸衰竭, 其中 3 例伴有肾功能衰竭。患者在 ICU 中接受了不同程度的加强支持治疗, 包括维持内环境稳定、输注血制品、有创或无创机械通气、肾脏替代治疗、抗病毒治疗等。9 例患者康复出院, 1 例死亡。 **结论** 重症埃博拉病毒病患者常合并多脏器功能损害, 经加强支持治疗后脏器功能可恢复, 存活率大大提高。

[关键词] 埃博拉病毒病; 重症监护病房; 支持疗法; 多脏器功能障碍

[中图分类号] R 512.89 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)08-0828-04

Multiple organ dysfunctions and aggressive supportive therapies in patients with severe Ebola virus disease: a literature analysis

LIU Yi^{1,2*}, LI Cheng-zhong^{1,3}, ZHANG Jing-xi^{1,4}, CHEN Zhi-hui^{1,3}

1. The Second Medical Team of the Chinese People's Liberation Army to Liberia
2. Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Infectious Diseases, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
4. Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To analyze and summarize the characteristics of multiple organ dysfunctions and the associated supportive therapies in patients with severe Ebola virus disease (EVD) through a systematic literature review. **Methods** Medline and EMbase were searched since 2014 for eligible studies on severe EVD patients in ICU. The data of clinical presentations, treatment procedures as well as prognosis of these patients were summarized and analyzed. **Results** Ten patients from 7 reports were finally enrolled in the present study. Internal environment disturbance, liver injury and thrombocytopenia occurred in almost all of the patients. Respiratory failure was found in 4 patients and 3 of them were also complicated with renal failure. All of the patients received aggressive supportive therapies, such as maintaining the stability of internal environment, transfusion of blood products, mechanical ventilation, renal replacement therapy, antiviral therapy, etc. Of the 10 patients, 9 recovered and 1 died. **Conclusion** Severe EVD patients are always complicated with multiple organ dysfunctions and effective supportive therapies can improve the organ dysfunctions and prognosis of these patients.

[Key words] Ebola virus disease; intensive care units; supportive therapy; multiple organ dysfunctions

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(8):828-831]

埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)自 1976 出现首例病例以来,其在非洲国家患者中的病死率一直居高不下,达 50%~90%^[1]。在之前的几

次暴发流行中,人们已认识到 EVD 可导致患者多个脏器功能损害^[2],但是针对性的支持治疗却未见报道。自 2014 年 3 月大规模暴发的埃博拉疫情中,由

[收稿日期] 2015-04-02 **[接受日期]** 2015-07-23

[作者简介] 刘毅, 博士, 副教授、副主任医师, 硕士生导师。

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31168246, E-mail: ziboliuyi@yeah.net

于国际社会的广泛介入,人们对此病的发病机制、临床表现和治疗有了更加深入的研究^[3],特别是输入性重症 EVD 患者在非洲外重症监护病房(intensive care unit,ICU)中得到支持治疗后康复出院,大大增加了医护人员战胜 EVD 的信心^[4-10]。本研究通过检索在 ICU 治疗的重症 EVD 患者的病例报告,分析和总结重症 EVD 患者的器官功能损伤表现和加强支持治疗方法,为未来重症 EVD 患者的救治提供线索和依据。

1 资料和方法

使用 Medline 和 EMBASE 数据库,以英文单词或词组“Ebola”“supportive therapy”“intensive care”联合检索,时间从 2014 年 1 月 1 日起。选择对病情及治疗经过有详细描述的研究,通过进一步查阅期刊网站的附件资料,完善研究中患者的一般情况、病史特征、治疗措施以及预后等资料,分析和总结重症 EVD 患者器官功能损伤表现和加强支持治

疗方法。

2 结果

2.1 一般情况 截至 2015 年 5 月,共检索到 63 篇符合条件的文献。通过阅读全文,在 7 篇文献中详细记录了 10 例重症 EVD 患者的发病及治疗经过,其中 9 例存活,1 例死亡(表 1)^[4-10]。其中 7 例患者在西非工作时感染上埃博拉病毒,1 例在国外旅行时发病,其余 2 例在照顾患者时被感染。从表 1 中我们可以看出并不是所有患者在出现症状时就进行了埃博拉病毒检测。经验性抗疟疾治疗(病例 2 和 3)和未报告疫区停留史(病例 7)延误了 EVD 的早期诊断。病例 1 发病早期病毒含量低,病毒检测阴性,48 h 后复检阳性。与此不同,病例 9 在出现发热时就进行了病毒检测,结果阳性,但是其在 4 d 前就有乏力和纳差症状,这提示并非只有发热才是病毒感染的最早症状。

表 1 10 例埃博拉病毒病患者的一般情况

编号	性别	年龄(岁)	职业	感染地	确诊时间	转入 ICU 时间
1 ^[4]	男	33	医生	利比里亚	第 4 天	第 10 天
2 ^[4]	女	59	传教士	利比里亚	第 5 天	第 14 天
3 ^[5]	男	36	科学家	塞拉利昂	第 6 天	第 10 天
4 ^[6]	男	38	医生	塞拉利昂	第 1 天	第 6 天
5 ^[7,10]	男	51	医生	利比里亚	第 4 天	第 7 天
6 ^[7]	男	33	摄影师	利比里亚	-	-
7 ^{[8]a}	男	42	-	利比里亚	第 5 天	第 6 天
8 ^[8]	女	26	护士	美国	第 2 天	第 2 天
9 ^[8]	女	29	护士	美国	第 5 天	第 6 天
10 ^[9-10]	男	43	医生	塞拉利昂	第 2 天	第 4 天

以患者出现症状为发病第 1 天,以此类推;确诊时间是指患者病毒 RNA 检测阳性。-:无相关资料;^a:死亡

2.2 临床表现及支持治疗 患者的初始症状包括发热、乏力、呕吐、腹泻、腹痛以及肌肉关节痛等症^[3]。所有病例都有低血容量的表现,前期已进行了容量复苏,未发生低血压休克。患者在转入 ICU 后,病情出现了恶化,甚至出现了多个器官功能障碍或衰竭。主要表现及支持治疗如下。

2.2.1 水、电解质酸碱失衡 内环境紊乱是 EVD 患者的共同表现,而在重症 EVD 患者尤为突出。从 10 例患者的实验室检查看,低钾血症最常见,而低血钠、低血钙和低血镁也较普遍,2 例患者血磷含量检测偏低^[7],提示对于重症 EVD 患者需进行更为全面细致的内环境检查。扩充容量主要选择晶体液,包括生理盐水、乳酸林格液等;补液量根据患者出入

量,维持早期的正平衡,或者同时结合有创(如中心静脉压)和无创监测(如下腔静脉超声检查)来评估容量负荷^[11]。

2.2.2 营养代谢 重症 EVD 患者由于胃肠道功能障碍、恶心、呕吐、腹泻、麻痹性肠梗阻等原因导致无法经胃肠道进食,需要及早给予全凭肠道外营养支持^[7]。大多数患者在胃肠道功能恢复后开始行肠道营养支持。

2.2.3 凝血功能 几乎所有患者都出现血小板不同程度的下降,有的甚至低于 $30 \times 10^9/L$,同时伴有国际标准化比率(INR)和活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,但病理性凝血功能障碍并未发生^[4]。根据 ICU 危重患者输血指南,4 例患者接受了血小

板和新鲜冰冻血浆的输注,3例患者接受了浓缩红细胞的输入,维护了患者正常的血液成分和凝血功能^[4,6,8-9]。

2.2.4 肝功能 10例患者主要检测的肝功能指标包括天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素,且以转氨酶异常为主要表现。几乎所有病例中,AST水平均高于ALT,提示可能存在肝外来源的AST释放入血。在未进行特殊处理情况下,随着病毒载量的下降,所有存活患者的肝功能逐渐恢复正常。

2.2.5 肺功能 尽管存在肺血管渗透性增加等因素,早期EVD患者发生低氧血症的比例并不高,可能与早期患者处于脱水状态有关。但在液体复苏后,循环血容量的增加可能会促发或加重肺水肿。5例患者出现呼吸功能下降,其中1例给予利尿和控制补液后低氧血症改善^[10];1例给予无创呼吸机支持,8d后症状改善^[5];3例气管插管机械通气,其中2例脱机成功^[6,9],1例死亡^[8]。一种仍处于试验阶段、用来降低肺血管通透性的药物——纤维蛋白源多肽Bβ15-42(FX06; MChE-F4Pharma, Vienna, Austria)应用于病例4,改善了肺水肿^[6]。

2.2.6 肾功能 大多数病例肌酐只是轻微增高,3例行有创机械通气的患者合并肾功能衰竭,其中2例分别行肾脏替代治疗28d^[6]和24d^[9]后肾功能恢复,1例死亡^[8]。一般不建议重症EVD患者透析时全身抗凝,局部管道里可采用枸橼酸盐抗凝。通过RT-PCR检测透析后滤液中病毒含量,结果呈阴性^[9]。在没有更多透析后废弃液中不含病毒的证据出现前,透析后的废物应严格遵循EVD污染物处理的相关规定。

2.2.7 继发感染 有3例患者明确记录了细菌感染及抗生素治疗情况,包括1例死亡患者。其中2例血细菌培养阳性,分别为革兰阴性细菌^[5]和凝固酶阴性葡萄球菌^[6]。患者往往是在临床症状缓解平稳后再次出现高热等症状,实验室检查结果显示中性粒细胞增多,C反应蛋白、IL-6等指标升高,相应时间点检测的病毒负荷已显著下降^[6]。治疗过程中患者都更换了3~4种抗生素,根据药敏试验选择合适抗生素最为有效。死亡患者在未做细菌培养的情况下,经验性给予抗生素和抗真菌药物,尽管使用了美罗培南、万古霉素和米卡芬净,但患者白细胞持续增加,最高达到 $50 \times 10^9/L$ ^[8]。麻痹性肠梗阻、肠道黏膜通透性增加、肠道细菌转位入血或进入腹腔引起

腹膜炎^[5-6,8],可能是EVD患者细菌感染的来源。

2.2.8 抗病毒治疗 除死亡患者外,9例生存患者都接受过针对病毒感染的特殊治疗^[4-10],其中包括输入抗体治疗,如EVD康复患者全血或血浆、实验性药物ZMapp,也有给予抑制埃博拉病毒的药物如法维拉韦、TKM10082和Brincidofovir,某些患者同时使用3~4种抗病毒治疗方法。从患者的自我感觉和实验室检查指标来看,这些实验药物似乎有利于病情改善。另外,病例4在进行肾脏替代治疗时增加了1个能够吸附病毒糖蛋白的过滤柱(Aethlon, San Diego, CA, USA),然而透析前后检测的血液病毒含量未见明显改变^[6]。

3 讨论

世界卫生组织(WHO)将埃博拉出血热更名为EVD,表明人们对该病的发病机制有了全新认识,同时也为提高该病的治愈率提供了契机。然而,对EVD患者进行积极生命支持治疗的前提是具备高级别的生物安全防护的ICU,具备能够对含有埃博拉病毒的血液进行病原和常规生化等指标检测的实验设备,另外还需要一支经过感控专业培训的医护队伍,这包括接受严格的穿脱个人防护装备(PPE)培训,以便能够在穿戴这些特殊装备的条件下进行临床操作,如气管插管、动静脉穿刺等^[11-12]。受条件所限,非洲本地的大多数埃博拉治疗中心(ETU)都不提供病原学检测以及患者血标本的实验室检查,在此次埃博拉疫情暴发之前,只有为数不多的几项研究进行了血常规、肝肾功能等检测^[2]。尽管本研究只收集到10例重症EVD患者的病例报告^[4-10],并不能全面反映重症EVD患者的真实情况,但是这些病例报告中临床资料较详实,实验室检查较完善,能够为分析EVD患者脏器功能改变以及评价治疗措施的有效性提供一定依据。

埃博拉病毒感染机体后,经过2~21d潜伏期,首先出现非特异性的临床症状,包括发热、头疼、嗜睡和肌痛等。随着疾病的进展,典型的胃肠道症状出现,包括腹泻、呕吐、腹痛等。如果未进行足够的容量复苏,患者表现为低血容量、全身低灌注,甚至休克。极少数患者会发生胃肠道出血,可导致出血性休克,往往是疾病的终末期表现。许多患者可伴有全身炎症反应表现。早期的白细胞减少主要是淋巴细胞含量下降,与病毒侵入淋巴结导致淋巴细胞凋亡有关;随着病毒载量下降和自身抗体形成,白细

胞计数逐渐恢复正常,或反应性增高^[13]。如果白细胞显著增高,特别是中性粒细胞增多,往往提示继发细菌感染。检测C反应蛋白和IL-6对预测继发细菌感染有较大意义^[5-6]。

除侵入单核网状内皮系统外,埃博拉病毒还会侵入内皮细胞、上皮细胞以及脏器实质性细胞^[13]。EVD导致器官功能损害的具体机制还未明确,一般认为病毒的直接损害和继发的炎症损伤都扮演着重要角色。我们收集的病例报告中,部分患者出现了呼吸功能和肾脏功能衰竭,在经过呼吸机支持和肾脏替代治疗后,脏器功能都顺利恢复,提示用于其他危重病患者的治疗手段同样适合治疗重症EVD患者。

尽管缺乏随机、对照大样本的临床试验证实何种抗病毒治疗方法有效,但是现有研究提示,某些抗病毒治疗方法能够降低体内病毒含量,改善预后^[14]。我们收集到的10例病例报告中,第7例患者体内病毒含量居高不下,并出现多脏器功能衰竭,尽管存在个体免疫反应差异,但发病早期诊断延迟以及缺乏抗病毒治疗药物可能是其死亡的原因。如同其他危重病的治疗一样,在原发因素未得到很好控制的情况下,其他伴随器官功能损害的治疗效果会很差。临床上也急需治疗EVD的指南^[15]。

综上所述,重症EVD患者常伴发脏器功能的损害或衰竭,积极的器官功能支持治疗能够改善重症EVD患者的预后。由于临床资料有限,目前治疗重症EVD患者还缺乏统一的标准和指南。

[参考文献]

[1] Goeijenbier M, van Kampen J J, Reusken C B, Koopmans M P, van Gorp E C. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis[J]. *Neth J Med*, 2014,72:442-448.

[2] Rollin P E, Bausch D G, Sanchez A. Blood chemistry measurements and D-dimer levels associated with fatal and nonfatal outcomes in humans infected with Sudan Ebola virus[J]. *J Infect Dis*, 2007, 196 (Suppl 2): S364-S371.

[3] West T E, von Saint André-von Arnim A. Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014,11:1341-1350.

[4] Lyon G M, Mehta A K, Varkey J B, Brantly K, Plyler L, McElroy A K, et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States [J]. *N Engl J Med*,2014,371:2402-2409.

[5] Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-

Chanasit J, de Heer G, Kluge S, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia[J]. *N Engl J Med*,2014,371:2394-2401.

- [6] Wolf T, Kann G, Becker S, Stephan C, Brodt H R, de Leuw P, et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care[J]. *Lancet*, 2015, 385:1428-1435.
- [7] Johnson D W, Sullivan J N, Piquette C A, Hewlett A L, Bailey K L, Smith P W, et al. Lessons learned: critical care management of patients with Ebola in the United States[J]. *Crit Care Med*,2015,43:1157-1164.
- [8] Liddell A M, Davey R T Jr, Mehta A K, Varkey J B, Kraft C S, Tseggay G K, et al. Characteristics and clinical management of a cluster of 3 patients with Ebola virus disease, including the first domestically acquired cases in the United States[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163: 81-90.
- [9] Connor M J Jr, Kraft C, Mehta A K, Varkey J B, Lyon G M, Crozier I, et al. Successful delivery of RRT in Ebola virus disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26:31-37.
- [10] Kraft C S, Hewlett A L, Koepsell S, Winkler A M, Kratochvil C J, Larson L, et al. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, pii: civ334. [Epub ahead of print]
- [11] Funk D J, Kumar A. Ebola virus disease: an update for anesthesiologists and intensivists [J]. *Can J Anaesth*, 2015, 62:80-91.
- [12] Fowler R A, Fletcher T, Fischer W A 2nd, Lamontagne F, Jacob S, Brett-Major D, et al. Caring for critically ill patients with Ebola virus disease. Perspectives from West Africa[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190:733-737.
- [13] Martines R B, Ng D L, Greer P W, Rollin P E, Zaki S R. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses [J]. *J Pathol*, 2015, 235:153-174.
- [14] Choi W Y, Hong K J, Hong J E, Lee W J. Progress of vaccine and drug development for Ebola preparedness[J]. *Clin Exp Vaccine Res*, 2015,4:11-16.
- [15] Petersen E, Maiqa B. Guidelines for treatment of patients with Ebola virus diseases are urgently needed [J]. *Int J Infect Dis*,2015,30:85-86.