

• 调查与研究 •

职业性三氯乙烯药疹样皮炎引起严重脓毒症致死亡一例

张健杰, 韦始亮, 刘璐, 邓立华, 李辉, 陈志军, 王金林, 李智民*

深圳市职业病防治院, 深圳 518001

摘要:目的 总结一例重症三氯乙烯药疹样皮炎引起脓毒症致死亡病例的临床经验教训。方法 对一例重症三氯乙烯药疹样皮炎死亡病例的临床资料进行回顾性分析。结果 重症多形红斑可转为大疱表皮坏死松解症;表皮大面积脱落、创面渗出过多导致的血容量过低是诱发脓毒症的主要原因,对不能解释的心率增快,血钠、血氯和血渗透压增高,再次发热、病情反复,血降钙素原、C 反应蛋白和乳酸增高应进行补液试验和中心静脉压监测,早期液体复苏应充分达标。结论 重症三氯乙烯药疹样皮炎可致脓毒症,是该病死亡的重要原因之一,应遵循早监测、早发现、早预防和早治疗的原则,及时有效纠正低血容量并进行强力抗感染治疗。

关键词:三氯乙烯;药疹样皮炎;脓毒症;重症多形红斑;大疱表皮坏死松解症;低血容量

中图分类号: R135.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-1326(2014)05-0295-03

严重脓毒症是当今世界难治性疾病,病死率极高^[1],职业性三氯乙烯药疹样皮炎导致严重脓毒症尚未见报道,我院(深圳市职业病防治院)于 2013 年收治 1 例,现报告如下。

1 病例

患者,男,25 岁,2013 年 2 月 22 日起在某仪表公司从事电路板清洗工作,工作中接触含三氯乙烯的洗板水。3 月 13 日皮肤出现红色皮疹,社区健康服务中心按“皮炎”诊治,之后仍继续上班做同样工作。3 月 18 日开始发热,全身乏力,皮肤黄染,被当地镇医院诊断为“麻疹”,治疗 5 d,病情无好转。患者既往有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏病史,故 3 月 23 日以“溶血性贫血、G-6-PD 缺乏、急性肾衰竭”收治于当地区级医院血液科,予地塞米松、碳酸氢钠、头孢菌素抗感染等治疗,但无效,每日体温达 40℃,皮疹增多,黄疸及肝功能损伤加重,3 月 26 日转入我院。体格检查:体温(T)38.8℃,脉搏(P)98 次/min,呼吸(R)20 次/min,血压(BP)140/70 mmHg。意识清楚,全身皮肤、黏膜重度黄染,全身暗红色皮疹,部分融合成片,口腔黏膜糜烂。实验室检查示血常规指标如下:白细胞(WBC)23.14×10⁹/L,红细胞(RBC)2.32×10¹²/L,血红蛋白(Hb)77 g/L;生

化指标:总蛋白 48 g/L,白蛋白(ALB)24 g/L,总胆红素(TB)568 μmol/L,直接胆红素(DB)232 μmol/L,间接胆红素 335 μmol/L,谷丙转氨酶(ALT)640 U/L,谷草转氨酶(AST)175 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)1 446 U/L,α-羟丁酸脱氢酶(HBDH)1 241 U/L,肌酸激酶(CK)293 U/L,血钠 129 mmol/L,肌酐(Cr)354 μmol/L,尿素(BUN)23.2 mmol/L。入院诊断患者为三氯乙烯药疹样皮炎(重症多形红斑)、全身炎症反应综合征、重度中毒性肝病、急性肾功能损伤、溶血性贫血及 G-6-PD 缺乏。治疗:甲泼尼龙 180 mg/d,头孢曲松钠 2.0 g/d,人工肝血浆置换,白蛋白 20 g/d,还原型谷胱甘肽钠 1.2 g/d 等。3 月 29 日生化指标:ALB 28.9 g/L、TB 202.7 μmol/L、DB 106.6 μmol/L、ALT 285 U/L、AST 138 U/L、CK 316 U/L、LDH 1 002 U/L、HBDH 769 U/L、BUN 16.7 mmol/L、Cr 296.1 μmol/L,较入院有明显好转。急性肾功能损伤考虑为 G-6-PD 缺乏所致一过性溶血引起,经激素治疗,溶血和肾功能指标改善。但患者高热不退,体温达 40℃,皮肤多处出现大小不等水泡,表现为大疱表皮坏死松解症,皮肤巩膜黄染加重,精神状态变差,白蛋白持续降低。胆红素、转氨酶虽好转,但考虑为血浆置换暂时作用,不能反映肝损伤实际情况,认为病情仍在加重。连续 3 d 分别给予甲泼尼龙 500 mg/d、250 mg/d、200 mg/d 冲击治疗,以后 160 mg/d,逐渐减量;同时大剂量丙种球蛋白 20 g/d 连续静注 5 d。另外,降钙素原(procalcitonin, PCT)1.53 ng/mL,提示合并感染,改抗生素为亚胺培南西司他丁 1.0 g/8 h,静脉输注。3 月 30 日至 4 月 1 日,患者体温恢复正常,PCT 降至 1.05 ng/mL,

基金项目:国家职业病临床重点专科建设项目(WY2011873);深圳市重大职业病防治诊疗技术实验室建设项目(CXB201111250112A)。

作者简介:张健杰(1962-),男,硕士,主任医师,主要从事职业病诊治工作。

* 通讯作者:李智民, E-mail: lizhimin567@sina.com。

血常规示:WBC $12.32 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 70.2%、RBC $2 \times 10^{12}/L$ 、HB 64 g/L;C 反应蛋白(CRP) $< 1 \text{ mg/L}$;二次人工肝血浆置换后血生化指标:TB 83.2 $\mu\text{mol/L}$ 、DB 43.2 $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 56 U/L、AST 80 U/L、ALB 29.4 g/L;BUN 16.6 mmol/L、Cr 251.3 $\mu\text{mol/L}$, 血钠 137.6 mmol/L, 血氯 106 mmol/L, 各项指标均明显好转。但皮肤损害继续加重,由于长时间仰卧体位,背部皮肤推压、翻身与被服摩擦以及坏死皮肤清理,全身 90%以上表皮脱落,创面渗液明显,给予隔离保护、灯照,雷夫诺尔湿敷及补液等治疗,但效果不佳。4月2日患者再次出现发热,心率进行性增快至 120 次/min,血钠 151.2 mmol/L、血氯 23.6 mmol/L,脑钠肽进行性增高达 8 204 pg/mL,疑有心功能损伤,给予控制液体速度和输液总量。4月3日心率达 151 次/min,测中心静脉压(central venous pressure, CVP)为 7 cmH₂O,补液试验呈阳性反应。随后患者血压突然下降至 70/50 mmHg,再测 CVP 为 4.5 cmH₂O,考虑低血容量性休克,立即按 1 000 mL/h 给予“复方氯化钠注射液”快速静脉滴注,同时静脉滴注白蛋白 30 g/d,经处理,患者血压逐渐回升至 114/80 mmHg,心率 110 次/min,但血钠 163.8 mmol/L、血氯 142.5 mmol/L; 血气分析示 pH 7.316、HCO₃⁻ 14.3 mmol/L,提示失代偿性 AG 正常型高氯性代谢性酸中毒;PCT 再次增高至 3.3 ng/mL,乳酸为 3.1 mmol/L,诊断为严重脓毒血症。加用利奈唑胺和氟康唑抗感染,纳米银辅料全身包裹减少渗出,胃管注入清水补液降低血渗透压,同时静脉应用血必净和乌司他丁,以后每日补液 10 000 ~ 12 000 mL。中心静脉压维持在 10 ~ 12 cmH₂O 左右,血压 130/80 mmHg,心率 103 次/min,每日尿量 2 800 ~ 3 200 mL,但皮肤渗液量仍继续增多,更换被单称重估计每天约 2 000 mL。每日静脉输注白蛋白 3 ~ 8 g,人血白蛋白仅维持在 24 ~ 29 g/L。两次血培养分别为肠球菌、嗜麦芽窄食单胞菌阳性,骨髓培养为厌氧菌阳性,4月5日呼吸频率加快至 30 ~ 45 次/min,氧合指数小于 300,给予气管切开,呼吸机辅助通气,采取自主呼吸模式下压力支持通气 6 cmH₂O + 呼气末正压通气 5 cmH₂O 通气,同时镇静镇痛治疗,当晚自主呼吸频率降至 20 ~ 26 次/min,自主潮气量 1 000 mL,气道峰压 15 ~ 20 cmH₂O,给氧浓度 50%时,pH 7.43、HCO₃⁻ 18.2 mmol/L、PCO₂ 27.4 mmHg、PO₂ 124 mmHg。4月7日患者皮肤渗出减少,血压正常,CVP 升高至 16 cmH₂O,立即减少液体入量,但每日仍达 6 000 ~ 8 000 mL,尿量增多达 4 200 ~ 4 800 mL/d,4月8日 PCT 增高为 8.2 ng/mL、CRP 200 mg/L,改氟康唑为卡泊芬净。血常规示 WBC $0.3 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞个数(NEUT) $0.07 \times 10^9/L$ 、PLT $0.07 \times 10^9/L$,骨髓

报告示造血功能抑制,给予细胞集落刺激因子治疗无效。4月10日患者翻身时气道涌出粉红色液体,呼吸频率 45 ~ 55 次/min,血氧饱和度(SaO₂)下降至 79%,考虑急性肺水肿给予地塞米松、呋塞米和吗啡静脉推注等处理好转,紧急限制液体输入,心脏彩超结果正常。4月11日尿量急剧减少,6 h 尿量 100 mL,BUN 42.8 mmol/L、Cr 350.9 $\mu\text{mol/L}$,血气分析:pH 7.183、HCO₃⁻ 13.6 mmol/L,考虑急性肾衰竭。患者翻身时再次出现血压下降,立即静脉滴注给予去甲肾上腺素维持正常血压,同时进行血液超滤和透析治疗,患者酸中毒得到改善,但持续处于无尿状态;呼吸频率 50 次/min,氧合指数小于 150,自主潮气量 800 mL,继续给肌肉松弛剂,控制通气,呼吸频率 25 次/min,潮气量 350 mL,给氧浓度由 60%增至 100%,仅维持 SaO₂ 在 80%,肺复张试验不能改善。PCT 大于 100 ng/mL,CRP 400 mg/L;4月12日气管再次涌出粉红色液体,心率减慢,血压持续下降,SaO₂ 降至 30%,终抢救无效死亡。

2 讨论

职业性三氯乙烯药疹样皮炎是我国近十年出现的新型职业病,多发生在电子、五金、电镀、印刷等行业清洗工种的首次接触三氯乙烯的员工之中^[2-3],临床表现为剥脱性皮炎、多型红斑、重型多型红斑和大疱表皮坏死松解症四种类型,早期病死率达 31%,多死于急性肝性脑病、严重肺部感染、泌尿道感染和颅内感染^[4-6],但死于严重脓毒血症报道较少。严重脓毒血症是全身炎性综合征继发感染并导致血容量急剧下降和休克的重症疾病,是世界公认的难治性疾病,死亡率达 50.18 ~ 70.12%^[1]。本例救治过程表明,多形红斑可转型为大疱表皮坏死松解症,后者皮肤处理不当可导致严重脓毒血症和脓毒症休克,其原因与原发病皮肤表皮大面积坏死剥脱、创面持续性大量液体渗出导致血容量不足,诱发机体炎性瀑布反应,以及患者肠道屏障功能受损导致肠内细菌移位至血液有直接关系。因此,治疗重型三氯乙烯药疹样皮炎要特别注意患者皮肤的保护,应尽量保护每一寸正常皮肤组织,不要急于处理未完全坏死的皮肤,避免创面暴露过多刺激液体分泌增多。对于皮肤液体渗出量较大的患者给予保持皮肤干燥处理,同时加强原发病治疗,给予足量糖皮质激素,纠正低蛋白血症,减少皮肤渗出。另外,应早期监测周围循环及血乳酸状态,一旦发现原发病不能解释的心率增快、中心静脉压降低和(或)血乳酸明显增高,立即给予补液试验,有反应者快速足量补液直至中心静脉压、血乳酸恢复到正常水平。对 PCT 异常增高而找不到感染病灶者立即进行血液和(或)骨髓细菌培养并给予经验

性抗生素治疗。本文认为,对于三氯乙烯药疹样皮炎大疱表皮坏死松解症患者,以下这些情况均可能为脓毒症的先兆表现:大面积皮肤剥脱,皮肤渗液增多,患者出现不能解释的持续性心率加快,被怀疑为血容量不足所致;PCT、CRP、血乳酸进行性增高而高度怀疑感染却找不到明确感染灶;肝功能好转、发热治疗有效后,在主要用药未改变的情况下又再次发热、病情加重。因此,三氯乙烯药疹样皮炎致严重脓毒血症的诊治需遵循早重视、早监测、早发现、早预防和早治疗的原则,通过监测血容量和炎性指标变化,有条件者进行微创血流动力学监测,尽量在脓毒症休克发病之前或初期,通过积极补足血容量,选用覆盖范围广、效果强大的抗生素进行抗感染治疗,阻断其病理生理反应过程,否则,一旦出现严重脓毒症,救治十分困难。本例经验教训还有:早期液体复苏应充分达标,达标后应特别注意液体量的维持和调整,避免后期因补液过多导致急性肺水肿,加重呼吸衰竭甚至出现肺部毛细血管渗漏综合征;持续性血液净化治疗可辅助液体管理和有助于平衡水电解质紊乱,还可对代谢性酸中毒后的 pH 值进行目标调控,应早期使用;患者大面积皮肤脱落时,创面对外界刺激敏感性增加可能成为脓毒症诱因,故镇静镇痛治疗也应早期应用。

职业性三氯乙烯药疹样皮炎患者多为年轻的打工

者,加强企业管理和对从业人员进行三氯乙烯药疹样皮炎防治知识教育,避免使用含三氯乙烯的有机溶剂或避免该工种使用新员工,一旦发现员工发病立即使其脱离原工作岗位都是减少三氯乙烯药疹样皮炎发病的有效措施。综合医疗机构医务人员更应加强对该病的认识,及时提醒可疑患者避免继续接触毒物,对确诊病例尽早使用糖皮质激素治疗,这些都是防止病情加重诱发脓毒症的重要前期措施。

参考文献

- [1] Bagshaw S M, Uchino S, Bellomo R, *et al.* Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 431-439.
- [2] 张健杰, 邱少宏, 司徒洁, 等. 职业性三氯乙烯药疹样皮炎 52 例临床分析 [J]. 职业与健康, 2010, 26(7): 757-758.
- [3] 司徒洁, 张健杰, 邱少宏, 等. 深圳市 2006—2011 年三氯乙烯药疹样皮炎流行病学调查 [J]. 职业卫生与应急救援, 2013, 31(3): 119-121.
- [4] 黄丽屏. 职业性三氯乙烯药疹样皮炎 8 例死亡原因分析 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2012, 17(3): 229-230.
- [5] 吴奇峰, 梁伟辉, 陈嘉斌, 等. 糖皮质激素冲击量治疗三氯乙烯药疹样皮炎伴严重肝损害的疗效观察 [J]. 中国职业医学, 2008, 35(6): 496-497.
- [6] 李来玉, 陈秉炯, 黄先青, 等. 广东省职业性三氯乙烯皮肤损害发病情况及分析 [J]. 中国工业医学杂志, 1998, 11(6): 349-351.

收稿日期: 2014-05-12

修回日期: 2014-07-09

(上接第 294 页)

的就诊者增多。如本组 71 例观察对象中接触工龄小于 3 年的就有 53 例。(3) 大部分有噪声的企业对职业健康监护工作愈加重视, 定期进行职业性健康检查, 使职业性噪声聋的发生率明显减少。但随着噪声的“观察对象”不断增多, 也给用人单位和劳动者带来许多困惑, 因为观察对象既不是职业病, 又无观察期限, 使劳动者觉得无所适从, 也不利于企业用人管理。我们建议在以后修订《职业性噪声聋诊断标准》时能否考虑取消“观察对象”这一结论或对“观察对象”设置明确的观察期限。

总之, 在进行职业性噪声聋诊断时应尽可能完善职业病诊断所需相关资料, 高度重视现场职业卫生学调查。根据患者接触噪声情况和主、客观听力检测等结果, 排除其他致聋原因, 进行全面综合分析, 而不能生搬硬套诊断标准, 更不能仅仅根据纯音听力检测结果去进行诊断, 这样容易造成误诊或漏诊。另外, 如何在职业性噪声聋的诊断中更准确应用客观测听检查, 目前仍是研究的难点。有必要和耳科医师加强沟通交流, 以积累更多更完善的资料。

参考文献

- [1] 周枫, 吴萍, 王海涛, 等. 听性脑干反应和听性稳态反应检测噪声性耳聋的临床应用 [J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(2): 102-103.
- [2] Dimitrijevic A, John M S, Van Roon P, *et al.* Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses [J]. J Am Acad Audiol, 2002, 13(4): 205-224.
- [3] 王涛, 华清泉, 黄治物, 等. 多频听性稳态反应评估听力正常青年人纯音听阈的探讨 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2005, 13(3): 156-159.
- [4] Herdman A T, Stapells D T. Auditory steady-state response thresholds of adults with sensorineural hearing impairments [J]. Int J Audiol, 2003, 42(5): 237-248.
- [5] 欧阳顺林, 张建国, 严小玲, 等. 不同听力损失耳听觉稳态诱发反应阈值与纯音听阈的比较 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2007, 13(3): 209-211.
- [6] 郑倩玲, 朱光华, 夏丽华, 等. 应用多频稳态诱发电位鉴别诊断职业性噪声聋的临床研究 [J]. 实用预防医学, 2008, 15(6): 1700-1702.
- [7] 寿勇明, 曹钟兴. 职业性噪声聋诊断标准的沿革 [J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24(3): 234-235.
- [8] 王建新. 职业性噪声聋诊断标准的正确理解和实施 [J]. 职业卫生与应急救援, 2008, 26(3): 133.

收稿日期: 2014-04-17

修回日期: 2014-06-24