

# 新冠疫情防控下隔离人员中1例心-肝-肾综合征报道

高田, 殷杰, 王巍, 潘玉霞, 郑昌荣, 王玲, 赵伟, 胡东东, 丁维志, 朱双双, 陈祖乾, 靳苏香  
南京医科大学第四附属医院, 江苏 南京 210000

关键词: 新冠肺炎疫情防控; 心功能衰竭, 急性; 肝肾功能损伤, 急性; 心-肝-肾综合征

中图分类号: R459.7 文献标识码: D 文章编号: 1674-8182(2023)01-0130-04

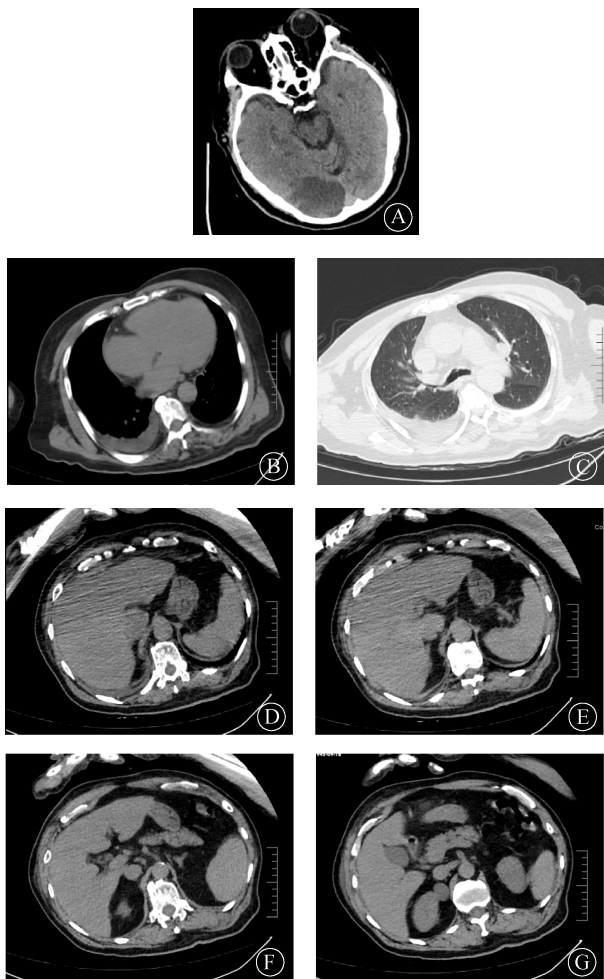
新冠疫情防控下隔离点人员人口基数大、人口结构不同, 涉及病种繁多、病情复杂, 不乏重症抢救病例。老年心功能不全患者在各种诱因(感染、腹泻、情绪变化等)下可出现急性心功能衰竭(acute heart failure, AHF), 是由多种可能的潜在心脏病和诱发因素导致的心脏功能急性或亚急性恶化。充血是大多数 AHF 患者的主要临床特征, 少部分表现为外周灌注不足或心源性休克<sup>[1]</sup>。腹腔脏器血管受到静脉充血和交感神经兴奋的刺激最终调节系统故障, 导致肝肾功能衰竭的综合征称为心-肝-肾综合征(cardio-hepatorena syndrome)。该病起病急, 进展快, 可迅速引起多脏器功能衰竭、凝血紊乱, 甚至危及患者生命<sup>[2-3]</sup>。南京医科大学第四附属医院在新冠疫情防控下隔离人员中出现1例老年危重心-肝-肾综合征病例, 经多学科综合抢救治疗疫情得到及时控制, 患者现已康复出院。现报道如下。本研究经医院伦理委员会审核标准(伦理批准号: 20221110-k057)。

## 1 临床资料

患者, 男性, 76岁, 因居住单元楼内存在无症状感染者定为密切接触, 于酒店隔离。因“腹泻1周, 头晕乏力伴心慌3d”于2022-03-27至04-10在南京医科大学第四附属医院隔离管控区就诊。1周前患者腹泻曾予对症治疗好转, 3d前出现头晕乏力, 伴有心慌、胸闷, 肢体酸痛, 食欲减退, 小便失禁1次。无意识丧失, 无胸痛咯血, 无咳嗽咳痰, 无恶心呕吐, 无尿频尿急。今因症状不能缓解来院就诊。查体: 体温36.5℃, 脉搏109次/min, 呼吸18次/min, 血压116/75 mm Hg, 神志尚清, 精神萎靡, 反应迟钝, 对答

基本切题, 双侧瞳孔等大, 直径2.5 mm, 对光反射灵敏。面色潮红, 皮肤、巩膜无黄染, 皮肤无瘀点、瘀斑, 未见肝掌, 未见蜘蛛痣。心率109次/min, 律齐, 心尖区闻及舒张期奔马律, 心尖搏动左移, 双肺呼吸音粗, 两肺可闻湿啰音。腹部饱满, 无压痛、反跳痛, 肝右肋下未扪及, 莫菲氏征阴性, 双下肢中度凹陷性水肿。病理征未引出, 扑翼样震颤阴性。影像检查结果见图1。急诊CT提示两侧基底节区腔梗灶, 脑萎缩, 右侧枕叶软化灶。两肺纹理增多, 淤血性改变, 心影增大, 主动脉及冠状动脉硬化, 两侧胸腔积液。腹腔少量积液, 右肾囊肿。心电图见窦性心律, 陈旧性下壁心肌梗死, QT间期延长。血清肌钙蛋白I(TNI)26.940 ng/ml, 氨基末端-B型利钠肽前体(NT-proBNP)12 069.0 pg/ml; 肝肾功能: 血清肌酐271.4 μmol/L, 尿素氮41.80 mmol/L, 门冬氨酸氨基转移酶(AST)652.5 U/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)2 022.0 U/L, 直接胆红素19.3 μmol/L, 总胆红素35.6 μmol/L; 血常规: 白细胞计数 $17.94 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞比值80.1%, 血小板计数 $78 \times 10^9/L$ , C反应蛋白92.99 mg/L, 降钙素原0.51 ng/ml, 血气分析: pH7.41, PCO<sub>2</sub> 23.8 mm Hg, PO<sub>2</sub> 104.3 mm Hg, 乳酸2.1 mmol/L; 凝血功能七项: 血浆凝血酶原时间(PT)13.5 s, 抗凝血酶Ⅲ活性60.4%, 血浆纤维蛋白原含量0.77 g/L, D-二聚体44.85 mg/L, 血清纤维蛋白(原)降解产物135.06 μg/ml, 活化部分凝血活酶时间(APTT)27.1 s。

该患者既往有高血压病史十余年, 血压最高160/100 mm Hg, 口服氯沙坦钾氢氯噻嗪片(安内喜)1片每日1次, 血压控制在140/80 mm Hg。脑梗死病史十余年。慢性心功能不全病史5年, 有活动后气喘, 不能完成爬楼1~2层运动。无“肝炎、血吸虫”等



注:A为头颅CT,见右侧枕叶软化灶;B为胸部CT见胸腔积液;C为胸部CT示淤血性改变;D~G为腹部CT,示肝实质密度均匀、肝包膜下积液。

图1 患者头部、胸部、腹部CT  
Fig. 1 CT of head, chest and abdomen of the patient

传染病史,无输血及血制品应用史。无不洁饮食史。无放射性物质、毒物接触史,无烟酒嗜好。

组织多学科联合会诊,诊断:(1)急性冠脉综合征,AHF;(2)急性肝损伤(肝功能衰竭Child A级?);(3)急性肾功能衰竭(KDIGO 2级);(4)肺部感染,胸腔积液,呼吸性碱中毒;(5)脑梗死(右侧枕叶);(6)凝血功能紊乱;(7)高血压2级(极高危)。完善相关检查:超声提示左房、左室、右房增大,二尖瓣、主动脉瓣及三尖瓣可见轻中度反流;左室壁节段性运动异常(左室后壁变薄,回声增强),左室收缩功能不全,左室舒张功能减弱。下腔静脉变异度2%。肝脏实质回声密集,胆囊内沉积物形成,腹腔微量积液。下肢静脉存在双侧肌间静脉血栓;血栓四项:凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)82.95 ng/ml,血栓调节蛋白(TM)17.79 TU/ml,纤溶酶-α2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)8.98 μg/ml;尿分析:尿pH 5.0,尿胆原阴性,尿胆红素阴性;消化道

肿瘤标志物:糖类抗原 125 106.74 U/ml,糖类抗原 19-9 289.93 U/ml,其他糖类抗原阴性,甲胎蛋白、癌胚抗原阴性;新冠病毒核酸检测阴性,病毒性肝炎、自身免疫性肝炎相关指标阴性。予纤维蛋白原输注,利尿,扩张冠状动脉,营养心肌,极化液稳定心肌细胞,保肝,抗感染,纠正呼吸性碱中毒,维持内环境稳定等治疗。复查纤维蛋白原正常,无活动性出血后(病程第2天),加用利伐沙班 10 mg qd 随餐服用抗凝。

病程第6天,患者神志清楚,生命体征平稳,胸闷较前好转,心电图无动态改变,超声心动图提示左右心房扩张较前好转(图2),下腔静脉变异度反应性增加,提示容量过负荷纠正(图3)。转氨酶(图4)、肾脏功能(图5)、凝血功能(图6)较前好转。但治疗方面仍存在疑点:疑点一,患者肝脏的合成、贮存、分解、滤过功能逐步恢复,但胆红素持续增高,是否预测胆酶分离,抑或预测心衰预后良好?疑点二,患者PT/APTT指标虽正常,但D二聚体却持续增高至正常值70倍(图7),血小板下降,是否继发弥散性血管内凝血(DIC)?

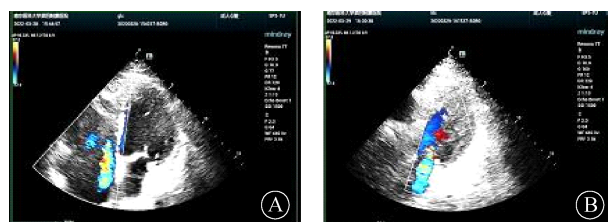


图2 超声心动图(左)及用利尿后对比(右)  
Fig. 2 Echocardiography (left) and comparison after diuresis (right)

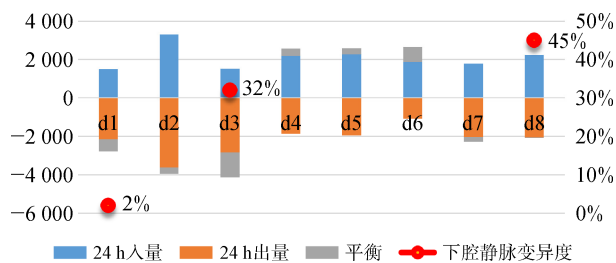


图3 下腔静脉变异度与液体平衡关系  
Fig. 3 Relationship between variation of inferior vena cava and fluid balance

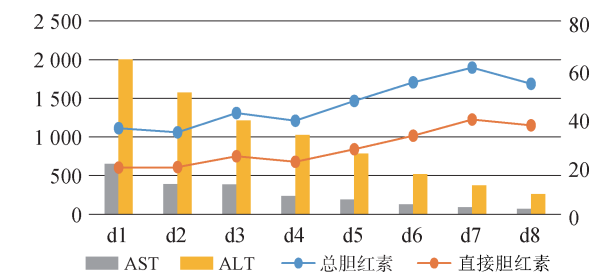


图4 转氨酶与胆红素的关系  
Fig. 4 Relationship between transaminase and bilirubin

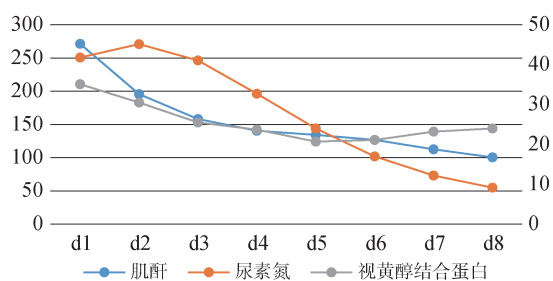
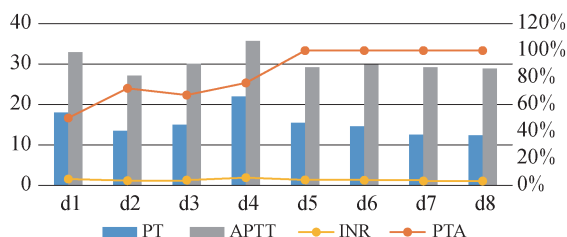


图 5 肾功能变化趋势  
Fig. 5 Changing trend of renal function



注:INR 为国际标准化比率。

图 6 凝血酶原活动度 (PTA) 及凝血功能变化  
Fig. 6 Changes of prothrombin activity (PTA) and coagulation function

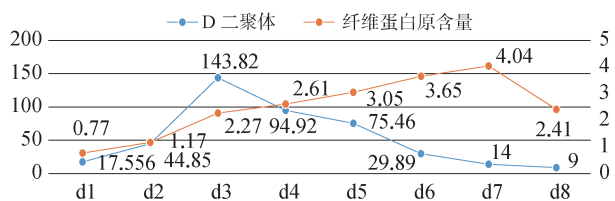


图 7 D-二聚体变化趋势  
Fig. 7 Changing trend of D-dimer

## 2 讨论

患者主诉心慌、胸闷,既往心功能不全病史,下肢凹陷性水肿。回顾其诊治过程,本团队对诊疗思维总结探讨如下。提示患者存在有全心功能衰竭,肺循环、体循环淤血。予利尿 48 h 出量超 2 000 ml,复查超声心动图左心室、左心房、右心房较前明显缩小,下肢静脉呼吸变异度 45% (图 4)。患者 NT-proBNP、TNI、转氨酶、肾功能等指标较前明显下降。综上,考虑患者存在 AHF,心肌缺血。患者既往慢性心功能不全,此次诱发 AHF 的原因考虑有感染、腹泻等因素。

从病理生理学分析,该患者属于湿暖型心衰 (ESC 分级)<sup>[1]</sup>,即无低灌注的充血,血流动力学表现为心排量相对正常,静脉高充盈压,液体潴留。心力衰竭时血液的重新分布 (从静脉容量床到中心静脉系统),内脏静脉系统包含 25% 的总血量,交感神经兴奋导致内脏动脉和静脉收缩,从而增加静脉回流并提高心脏充盈压<sup>[4]</sup>。全心扩大,二尖瓣、三尖瓣反

流,血液停留在心室上游,导致充盈压力增加 (即充血),从而损害器官功能。由于左心房压力升高,血液滞留在左心室上游时,会发生肺充血和肺水肿,而当血液滞留在右心室上游时,腹腔内的器官就会充血。肺部和器官充血可能同时发生。此外,由于器官充血和腹水而增加的腹内压可能进一步导致内脏器官的损伤。而中心静脉压升高可能通过几种不同的机制使肝肾功能恶化,包括压力引起的肝肾血流量减少、组织缺氧、间质压力升高和间质纤维化<sup>[5]</sup>。AHF 患者具有复杂的肝肾功能不全的病理生理过程,可能遵循多种途径中的任何一种<sup>[6]</sup>。国外文献将这种腹腔脏器官血管受到静脉充血和交感神经兴奋的刺激最终调节系统故障,导致肝肾功能衰竭的综合征称为心-肝-肾综合征<sup>[2]</sup>。据调查 20%~30% 的 AHF 患者存在肝功能障碍,胆汁淤积,碱性磷酸酶、胆红素和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 升高,其中胆汁淤积在 AHF 患者中更为常见,而肝酶升高提示预后不良<sup>[3]</sup>。这种心衰导致的肝脏缺血缺氧性病变,又被称为缺氧性肝损伤,表现为由于灌注不足而导致的转氨酶升高,小叶中心坏死。缺氧性肝损伤是转氨酶水平大幅升高的最常见原因,发生在 5%~10% 的危重病患者中,是 ICU 死亡的重要危险因素之一<sup>[7-8]</sup>。

该病例的治疗过程中存在两个疑点。疑点一,患者肝脏的合成、贮存、分解、滤过功能逐步恢复,但胆红素持续增高,是否预测胆酶分离,抑或提示 AHF 预后良好? 为此做出以下分析:患者总胆红素每天增加 10  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素每天增加 6  $\mu\text{mol/L}$ ,病程第 5 天出现峰值 (正常值倍),进展平缓且尚未达到胆酶分离程度。患者虽巩膜黄染,但精神状态较前好转,饮食睡眠佳。病毒性肝炎、自身免疫性肝病相关指标阴性,肝胆 B 超无进展,无严重器质性肝脏损伤依据。考虑胆红素增高与应激因素下激活血红素氧化酶/一氧化碳-胆红素 (HO/CO-胆红素) 系统有关,HO-1 是一种热休克蛋白 (HSP32),HO 将血红素分解为 CO 和胆绿素,胆绿素在胆绿素还原酶的作用下很快转化成胆红素。胆红素有抗氧化特性,抗氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 生成,对血管平滑肌细胞的迁移和增殖有抑制作用,调节 AHF 时血管壁抗氧化和致氧化因素之间的平衡。有证据表明在生理范围内较高血浆胆红素水平可改善心衰患者的预后<sup>[9]</sup>。据此,在正常生理范围内,予允许性高胆红素治疗,缓慢平稳降低胆红素指标,以起到稳定心肌细胞、改善心衰患者预后的作用。疑点二,患者 PT、APTT 指标虽正常,但 D-二聚体却持续增高至正常值 70 倍,血小

板下降,是否继发DIC?患者实验室指标符合DIC诊断(血小板进行性下降;血浆纤维蛋白原0.7g/L;D-二聚体增高),但症状上,皮肤黏膜无青紫出血、坏死破溃,皮肤无花斑,甲床按压充盈试验阴性等不符合DIC诊断。D-二聚体增高提示纤维蛋白溶解系统启动。纤维蛋白溶解系统是人体主要的抗凝系统,是纤溶酶原、纤溶酶、纤溶酶原激活剂(t-PA,u-PA)、纤溶酶抑制物四个部分组成<sup>[10]</sup>。D-二聚体作为纤溶系统的分解产物,在体内半衰期约3h,主要经肾脏排泄与网状内皮系统破坏。其血浆中水平增高说明存在继发性纤溶过程。研究表明肝脏疾病D-二聚体水平与肝病的严重程度呈正相关;重型肝炎时最高,其次为肝硬化、急性肝炎与慢性肝炎,随着病情的好转和稳定逐渐呈下降趋势。D-二聚体可以作为判断疾病活动性和临床疗效的指标<sup>[11-12]</sup>。本病例D-二聚体增高原因考虑一方面由于肝功能损害,纤溶抑制物 $\alpha_2$ 抗纤溶酶减少,纤溶酶产生增多;另一方面,纤溶酶原灭活减少,导致机体纤维溶解亢进,纤维蛋白原消耗,D-二聚体增高<sup>[13]</sup>。另外肾功能损伤也会影响D-二聚体的代谢途径,导致其水平增高。

本病例多次展开多学科联合讨论,心血管内科、感染科、消化内科、血液科、重症医学科、呼吸内科等多学科共同商讨制定治疗方案,在积极的努力下,患者心功能损伤指标、转氨酶、肾脏功能在病程第5天出现持续下降趋势,胆红素水平在病程1周后出现持续下降。好转出院。

封控区、管控区、集中隔离点患者涉及到各种病种,人口基数大,各区人口结构不同。以江北新区封控的珍珠雅苑小区为例,该小区以高龄人群为主,基础疾病多,发病隐匿、复杂。病种涉及到肿瘤晚期、维持性透析、急性心脑血管疾病、呼吸衰竭、肠梗阻、主动脉夹层、高龄/双胎产妇等,对黄码医院医务人员的考验程度极高,次生灾害造成的伤害很可能会大于新冠本身造成的危害。为保证封控区、管控区、集中隔离点的就医问题,并对危重患者进行快速识别、处理,院区应制定详细流程预案及应急预案:分区收治流程、社区转运流程、急危重症处理应急预案、突发事件处理应急预案等。通过该病例的成功救治,本团队积累了隔离区集中管理人员危重症患者的救治经验,可为临床提供参考。

利益冲突 无

#### 参考文献

[1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for

the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.

- [2] Kazory A, Ronco C. Hepatorenal syndrome or hepatorenal syndrome: revisiting basic concepts in view of emerging data[J]. Cardiorenal Med, 2019, 9(1): 1-7.
- [3] Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(7): 821-836.
- [4] 潘统,邱海波.静脉回流:重症医学医师值得关注的心功能之外的问题[J].中华重症医学电子杂志,2016,2(2):75-80.  
Pan C, Qiu HB. Venous return: what needs critical care medicine doctors' concern[J]. Chin J Crit Care Intensive Care Med (Electron Ed), 2016, 2(2): 75-80.
- [5] Tabucanon T, Tang WHW. Right heart failure and cardiorenal syndrome[J]. Cardiol Clin, 2020, 38(2): 185-202.
- [6] Lim SY, Kim S. Pathophysiology of cardiorenal syndrome and use of diuretics and ultrafiltration as volume control[J]. Korean Circ J, 2021, 51(8): 656-667.
- [7] Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, et al. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(2): 87-97.
- [8] 李钟霖,王玮珺,杨玲.缺血性肝炎的相关发病机制[J].中华肝脏病杂志,2021(7):705-710.  
Li ZL, Wang WJ, Yang L. The pathogenesis of ischemic hepatitis [J]. Chin J Hepatol, 2021(7): 705-710.
- [9] 赵晓琴.胆红素抗氧化作用及其与冠心病关系的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(1):141-143.  
Zhao XQ. Antioxygenation of bilirubin and its relation to coronary heart disease[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneu Vasc Dis, 2015, 23(1): 141-143.
- [10] 杨念龙,蔡晓,张琪,等.血栓标志物对慢性阻塞性肺疾病合并深静脉血栓的诊断价值[J].中国临床研究,2021,34(11):1470-1473.  
Yang NL, Cai X, Zhang Q, et al. Diagnostic value of thrombosis markers in chronic obstructive pulmonary disease complicated with deep vein thrombosis [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(11): 1470-1473.
- [11] Zhou J, Mao WL, Shen LJ, et al. Plasma D-dimer as a novel biomarker for predicting poor outcomes in HBV-related decompensated cirrhosis[J]. Medicine, 2019, 98(52): e18527.
- [12] 肖春桃,李贤秋,周贤.肝硬化门静脉血栓形成的危险因素分析[J].中国临床研究,2021,34(3):341-345,349.  
Xiao CT, Li XQ, Zhou X. Risk factors for portal venous thrombosis in cirrhosis[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(3): 341-345, 349.
- [13] Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: proceedings of the 7th international coagulation in liver disease conference[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(8): 1491-1506.

收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-06-05 编辑:王国品