

青蒿琥酯联合血液净化治疗凶险型恶性疟二例并文献复习

许晓兰 邵俊 林华 郑瑞强

【摘要】目的 探讨凶险型恶性疟的临床特征及青蒿琥酯联合血液净化治疗凶险型恶性疟的疗效。**方法** 对本院收治的2例凶险型恶性疟患者的临床资料、治疗经过及预后进行回顾性分析。**结果** 2例凶险型恶性疟患者均为境外输入, 均有明确的疫区生活居住史, 均为中年男性, 主要临床症状为发热, 病情进展迅速, 快速出现神志改变, 并伴随急性肝、肾功能衰竭及休克等。经给予青蒿琥酯联合血液净化并积极对症治疗, 2例患者均治愈, 其中1例间断使用血液净化治疗患者遗留肾功能不全, 另1例患者出院时各指标均在正常范围; 长期随访2例患者均未见再燃现象。**结论** 尽早诊断凶险型恶性疟, 及时予以青蒿琥酯抗疟治疗的同时, 早期、持续行血液净化治疗, 并及时予以对症治疗, 有利于凶险型恶性疟的预后。

【关键词】 青蒿琥酯; 血液净化; 凶险型恶性疟; 急性肾功能衰竭

Artesunate combined with blood purification therapy for two cases of severe falciparum malaria
Xu Xiaolan, Shao Jun, Lin Hua, Zheng Ruiqiang. Department of Intensive Care Medicine, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: 13952721411@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of severe falciparum malaria and the effect of artesunate combined with blood purification for severe falciparum malaria. **Methods** The clinical data, treatment and prognosis of 2 cases with severe falciparum malaria were analyzed, retrospectively. **Results** Both cases with severe falciparum malaria cases were overseas input, and both had a clear life history of endemic falciparum malaria area. Both cases were middle-aged men, the main clinical symptom was fever. The conditions of both patients developed rapidly. They occurred consciousness soon, and accompanied by acute liver function, renal function failure and shock. Both cases with severe falciparum malaria were cured by artesunate combined with blood purification. Long-term follow-up indicated that neither of them recrudesced with malaria. **Conclusions** Early diagnosis of severe falciparum malaria, timely artesunate antimalarial treatment, early and continuous blood purification, and timely symptomatic treatment, may improve the prognosis for severe falciparum malaria.

【Key words】 Artesunate; Blood purification; Severe falciparum malaria; Acute renal failure

疟疾由疟原虫经雌性按蚊叮咬而传播, 以非洲、东南亚和西太平洋地区最为严重, 每年因疟疾而死亡的病例超过60万, 被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为对人类健康威胁最为严重的三大传染病之一^[1-2]。近年来, 我国输入性疟疾发病率逐年上升, 并且主要以恶性疟为主。部分恶性疟发病较凶险, 极易出现脑型疟、急性肾功能衰竭、休克、溶血综合征和急性呼吸窘迫综合征等严重并发症, 称为凶险型恶性疟, 此类患者病情危重, 疾病进展迅速, 病死率高达30%~50%, 及时有效地抗疟及并发症治疗是决定患者预后的重要因素^[3]。连续性肾脏替代治疗

(continuous renal replacement therapy, CRRT)在凶险型恶性疟中的相关报道较少, 本研究回顾性分析了本院重症医学科(intensive care unit, ICU)于2012年8月至2015年7月收治的2例凶险型恶性疟患者的临床特点、治疗及预后, 并对相关文献进行复习。

一、临床资料

1. 病例1: 男性, 49岁, 因“寒战、发热4 d, 神志不清伴酱油色尿1 d”入院。患者4 d前因寒战、发热就诊当地医院, 寒战时查血涂片发现恶性疟, 予青蒿琥酯抗疟治疗, 并予以退热等对症治疗。疗效欠佳, 患者仍有寒战、发热发生, 1 d前患者出现神志不清, 伴四肢抽搐, 同时出现酱油色尿, 24 h尿量670ml。收治本院ICU。患者既往体健, 非洲务工4年余, 期间疟疾发作史2次, 此次发病为回

国2 d发病,距最后一次发作约5个月。诊断为凶险型恶性疟疾。

2. 病例2:男,42岁,因“发热、大汗11 d,意识模糊伴尿少3 d”入院。患者11 d前因发热伴大汗就诊于当地医院,血涂片查疟原虫阴性,予以抗感染、退热处理。3 d前患者出现意识模糊,呼之不应,并伴随尿少,再次发热,查血涂片发现恶性疟原虫,并予以青蒿琥酯抗疟疾治疗,同时予以对症处理,期间2次查血涂片均发现疟原虫。经治疗后患者神志转清,体温正常,24 h尿量460 ml,肌酐850 $\mu\text{mol/L}$,并出现休克,入住本院ICU。患者既往体健,非洲务工3年余,期间疟疾发作史3次,此次发病为回国7 d发病,距最后一次发作约11个月。诊断为凶险型恶性疟疾。

二、治疗经过

1. 病例1入ICU后立即予气管插管接呼吸机辅助呼吸,予静脉注射青蒿琥酯60 mg、1次/d至出院,持续行CRRT至肝功能、尿常规正常范围,共6 d;查总胆红素为119 $\mu\text{mol/L}$,予血浆置换1次退黄治疗;患者反复发作癫痫,头颅磁共振检查显示:两侧苍白球异常信号,考虑脑组织变性损伤改变,患者并发脑型疟,予抗癫痫、镇静等对症治疗。患者癫痫逐渐控制,神志转清,第8天脱机拔管。第10天患者生命体征平稳,实验室各指标均正常范围,期间反复查血涂片疟原虫阴性6次。后转至市传染病医院继续抗疟治疗2周痊愈出院。

病例2患者入本院ICU后予静脉注射青蒿琥酯60 mg、1次/d,同时行CRRT及对症支持治疗。患者体温正常,反复4次血涂片查疟原虫阴性,故第4天停用青蒿琥酯。患者循环稳定,电解质紊乱逐渐纠正,但患者仍无尿,间断行CRRT,共行CRRT 30 h余。第7天患者仍少尿,肌酐为480 $\mu\text{mol/L}$,与血液透析室联系后,行血液透析治疗,3次/周。

三、预后

病例1为脑型疟,伴言语减少,表情淡漠,随访至出院后18个月,无再燃现象;病例2伴肾功能异常,肌酐值200 $\mu\text{mol/L}$ 左右,随访至出院后5个月,无再燃现象。

讨论 恶性疟是由恶性疟原虫引起的一种严重传染病,随着我国疟疾防治水平的提高,目前基本无本地源性恶性疟患者,从而使部分临床医生对疟疾的认知程度不够^[4],导致诊治上经验不足,尤其是凶险型恶性疟,来势凶猛,疾病进展及其迅速,病情瞬息万变,需及时有效地抗疟治疗,并辅以积极的对症支持治疗。

本文分析本院ICU收治的2例凶险型恶性疟发现,该类患者均有明确的疫区生活居住史,既往有感染疟疾病史,发病均为离开疫区约2~7 d,时间较短,最初临床症状均有发热,可伴有寒战或大汗淋漓,但热型无明显特征。由

此提示,临床医师对于青壮年发热待查患者,注意追问有无疫区居住生活史,若明确有流行病学史,则考虑输入性疟疾可能,需反复多次血涂片查找疟原虫。本文第1例患者发病第8天在发热时血涂片查到疟原虫,之前均为阴性,第2例患者寒战时血涂片查到疟原虫,故患者出现寒战或者发热时血涂片阳性率可能更高,可尽早予以诊治。

在抗疟治疗方面,青蒿琥酯为青蒿素衍生物,是一种新型、速效的抗疟药,作为疟原虫红内期无性体快速杀灭剂,能迅速控制疟疾急性发作,该药通过血脑屏障率高,因此,对于恶性疟尤其是脑型疟效果良好,被推荐用于凶险型恶性疟及耐药恶性疟的治疗^[5-8]。本研究中,2例患者均选用青蒿琥酯60 mg、1次/d,退热时间快,第1例2 d退热,第2例4 d退热,效果明确,治愈后长期随访,均未发现有再燃现象,提示青蒿琥酯静脉给药,具有起效快、疗效好、安全性高的特点,与WHO推荐静脉注射青蒿琥酯为重症疟疾的首选治疗方案相同^[9]。

血液净化治疗不仅广泛应用于肾功能衰竭、心功能不全、脑水肿、严重的全身水肿等,而且已广泛用于治疗全身性感染、急性呼吸窘迫综合征、急性重症胰腺炎、高分解代谢状态、多器官功能衰竭等非肾脏疾病^[10-11]。血液净化根据方式不同包含:血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换和免疫吸附等,CRRT是一种连续性血液净化治疗,可作为连续性血液滤过治疗、连续性血液滤过透析治疗以及连续性血液透析治疗^[12]。有文献报道,对于凶险型恶性疟合并多器官功能衰竭,在积极地抗疟治疗同时,采取血液净化是一种新的治疗方法^[13]。本研究2例患者均合并有急性肾功能不全,表现为少尿、血红蛋白尿,且少尿时间出现早,均存在血液净化指征^[14-15]。第2例患者持续性行CRRT以清除中、小分子毒素,同时予以人工肝血浆置换有效清除疟原虫代谢产物、大量破坏的红细胞碎片及胆红素等代谢毒素,至出院各项指标均已正常范围。而第1例患者病情总体较第2例轻,间断行CRRT,且开始CRRT时间较晚,已为病程第11天,遗留有肾功能不全。由此可得出,对于凶险型恶性疟,早期、持续行血液净化治疗可能对患者预后尤其是肝、肾功能改善均有益。

因此,对于凶险型恶性疟,在积极抗疟治疗的同时,早期、持续行血液净化治疗,并及时予以对症治疗,可能是一种新的治疗凶险型恶性疟的手段。

参 考 文 献

- 1 杨绍基,任红主编. 传染病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2008,267-274.
- 2 World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. 3rd edition[EB/OL]. Geneva,2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en>.
- 3 Krisher LK, Krisher J, Ambuludi M, et al. Successful malaria

- elimination in the Ecuador-Peru border region: epidemiology and lessons learned[J]. *Malar J*,2016,15(1):573.
- 4 张锁才, 邵幼林, 陈国春, 等. 恶性疟疾40例临床表现和血液生化学分析[J]. *中华临床感染病杂志*,2012,5(6):371-372.
- 5 Dondorp AM, Fairhurst RM, Slutsker L, et al. The threat of artemisinin-resistant malaria[J]. *N Engl J Med*,2011,365(12):1073-1075.
- 6 Askling HH, Bruneel F, Burchard G, et al. Management of imported malaria in Europe[J]. *Malar J*,2012,11(1):328.
- 7 Noor AM, Kinyoki DK, Mundia CW, et al. The changing risk of *Plasmodium falciparum* malaria infection in Africa: 2000-10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity[J]. *Lancet*,2014,383(9930):1739-1747.
- 8 黄兰智. 注射用青蒿琥酯治疗疟疾的疗效观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2015,9(1):77-79.
- 9 World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2nd edition[EB/OL]. Geneva,2010. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codcch=462&codcol=80&codlan=1>
- 10 邱海波主编. ICU监测与治疗技术[M], 上海:科学技术出版社,2009:248-263.
- 11 Stępniewska J, Dołęgowska B, Cecerska-Heryć E, et al. The activity of antioxidant enzymes in blood platelets in different types of renal replacement therapy: a cross-sectional study[J]. *Int Urol Nephrol*,2016,48(4):593-599.
- 12 Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury[J]. *N Engl J Med*,2013,368(12):1160-1161.
- 13 兰玲鲜. 青蒿琥酯联合血液净化救治脑型疟疾合并多器官功能衰竭一例[J]. *中华临床感染病杂志*,2012,5(2):116-117.
- 14 Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*,2016,375(2):122-133.
- 15 Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2016,315(20):2190-2199.
- (收稿日期: 2015-07-27)
(本文编辑: 孙荣华)
- 许晓兰, 邵俊, 林华, 等. 青蒿琥酯联合血液净化治疗凶险型恶性疟二例并文献复习[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(6):746-748.