

12 例脂肪栓塞综合征的临床诊疗分析

隋 怡, 王晓曼, 于 健

(大连医科大学附属第二医院 重症医学科, 辽宁 大连 116027)

[摘要] 目的 探讨脂肪栓塞综合征(FES)的临床特点、诊断、治疗方法及疗效。方法 回顾性分析 2007 年 1 月至 2017 年 12 月大连医科大学附属第二医院诊治的 12 例脂肪栓塞综合征患者临床资料。其中骨折 10 例, 高处坠落伤 1 例, 挤压伤 1 例。3 例患者首发症状为呼吸困难, 1 例为意识障碍, 8 例同时出现呼吸困难及意识障碍。12 例患者均经实验室和影像学检查确诊, 并给予综合治疗。结果 12 例中 7 例症状较轻, 对症处理后缓解。5 例重症患者中 4 例予气管插管, 1 例予无创机械通气治疗, 且 5 例均给予甲泼尼龙及白蛋白静点。经综合治疗后, 11 例治愈, 1 例死亡, 治愈率 91.7%。结论 FES 的病因多为创伤或骨折, 临床表现形式复杂, 早期易被误诊, 严密监测患者临床症状, 早期诊断并给予有效的综合治疗, 对于重症患者可予糖皮质激素及白蛋白治疗。

[关键词] 脂肪栓塞综合征; 临床特点; 诊断; 疗效

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2019)01-0051-04

[引用本文] 隋怡, 王晓曼, 于健. 12 例脂肪栓塞综合征的临床诊疗分析[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(1): 51-54.

Clinical analysis of 12 cases fat embolism syndrome diagnosis and treatment

SUI Yi, WANG Xiaoman, YU Jian

(Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical features, diagnosis, treatment and curative effect of fat embolism syndrome (FES). **Methods** We retrospectively analyzed the etiology, clinical manifestations, laboratory examination, imaging features and diagnosis of 12 patients with fat embolism syndrome treated in the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2007 to December 2017. Fracture was found in 10 cases, including 1 case of high fall injury and 1 case of crush injury. The first symptom was dyspnea in 3 patients, consciousness disturbance in 1 patient, and dyspnea and disturbance of consciousness in 8 patients simultaneously. 12 patients were confirmed by laboratory and imaging examination, and comprehensive treatment. **Results** 7 of the 12 patients had mild symptoms, which were relieved after symptomatic treatment. Among the 5 patients with severe diseases, 4 patient were in tubated, 1 patient was treated with non-invasive mechanical ventilation, and 5 patients were treated with methylprednisolone and albumin static point. After treatment, 11 patient cured and 1 patient died. The cure rate was 91.7%. **Conclusions** The etiology of FES is mostly trauma or fracture. The clinical manifestation is complex and it is easy to be misdiagnosed early. The key to successful treatment is to, monitor the clinical symptoms of the patients closely, diagnose early and give effective comprehensive treatment. For severe patients, glucocorticoid and albumin can be given.

[Keywords] fat embolism syndrome; clinical features; diagnosis; therapeutic effect

脂肪栓塞综合征(FES)是指脂肪或脂类物质释放入血液循环阻塞小血管,尤其是阻塞肺内毛细血管,而发生的一系列病理改变和临床表现,是一种致命性疾病。在创伤骨科患者中,FES的发生率在

1%~30%之间^[1-2],美国的调查数据显示,单发或多发性骨折患者的FES发生率为0.17%^[3],FES的致死率约为5%~15%^[4]。

FES最常见的原因是创伤,骨折最为常见,其中

下肢闭合性长骨骨折发病率最高,尤其是股骨骨折,中青年骨折患者(10~40岁)发生FES风险最高,男性发生的概率是女性的4倍^[5]。FES的非创伤性病因为极为罕见,包括减压病、Ⅲ度烧伤、骨髓移植、挤压伤(不包括骨折)、胰腺炎、糖尿病、血管炎、酒精性肝病、镰状细胞性贫血、抽脂手术等。

FES临床表现为呼吸困难和低氧血症、意识障碍、皮肤黏膜出血和发热等,如不及时诊断和治疗,可出现严重后果甚至死亡。本文回顾脂肪栓塞综合征患者临床资料,分析临床特点、诊断及治疗方法。

1 资料与方法

1.1 资料

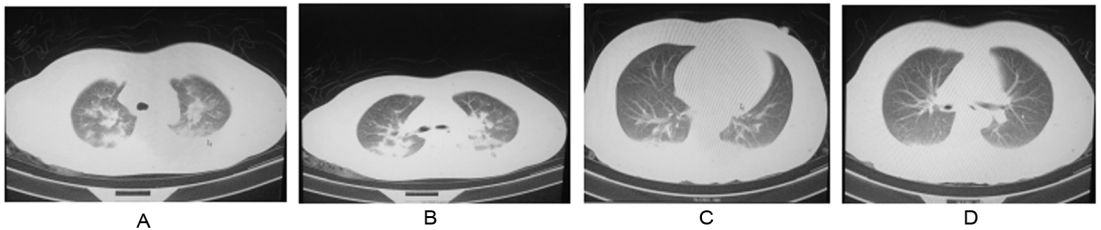
收集2007年1月到2017年12月大连医科大学附属第二医院诊治的12例脂肪栓塞综合征患者临床资料。其中男9例、女3例,年龄35~83岁,平均(49.5±21.8)岁。12例患者中骨折10例,高处坠落伤1例,挤压伤1例。发病时间为伤后13~76 h,平均(25±14.8)h。3例患者首发症状为呼吸困难,1例为意识障碍,8例同时出现呼吸困难及意识障碍。病程中,12例均出现呼吸困难,8例出现意识障碍,1例出现胸部皮疹。12例均有不同程度的发热及心率增快,其中1例出现典型三联征,即中枢神经系统功能障碍、呼吸困难及皮肤黏膜出血点。

1.2 诊断标准

Gurd诊断标准^[6]分为主要标准、次要标准和参考标准。主要标准:(1)皮下出血点,常见于头、颈及上胸部等皮肤和黏膜部位;(2)呼吸系统症状,以呼吸急促(>35次/min)、呼吸困难、发绀为特征,伴有血氧分压下降和二氧化碳分压升高,典型的影像学表现为“暴风雪”征^[9],可持续3周以上;(3)无颅脑外伤的神经症状:意识模糊、嗜睡、抽搐及昏迷。次要标准:(1)血氧分压下降低于8.0 kPa(60 mmHg);(2)血红蛋白下降(<100 g/L)。参考标准(1)脉搏增快(>120次/min);(2)发热(>39℃);(3)血小板减少(<150×10⁹/L);(4)尿中有脂肪滴及少尿;(5)血沉(>70 mm/h);(6)血中有游离脂肪滴;(7)血中脂肪酶增加;(8)眼底镜检查视网膜有栓子。凡临床症状有主要标准2项以上,或主要标准只有1项,而次要标准或参考标准在4项以上者,可以确诊。如无主要标准,有次要标准1项及参考标准4项以上者,可拟诊为隐性脂肪栓塞。

1.3 实验室及影像学资料

12例患者常规实验室检查发现,动脉血氧分压下降6例,血红蛋白下降8例,血小板计数下降3例,血沉升高5例,D-二聚体升高4例。12例患者均行胸片或肺CT检查,其中胸片或肺CT显示“暴风雪”征3例;胸片或肺CT显示双肺散在磨玻璃浑浊、斑片状渗出2例,颅脑CT显示大脑多发梗死灶1例。典型病例见图1。



患者高处坠落伤,骨盆骨折固定术后1天,出现呼吸困难,肺CT双肺广泛片状影,呈“暴风雪”改变(A~B);经综合治疗2天后,临床症状明显改善,复查肺CT明显改善(C~D)

图1 典型病例

Fig 1 Image of Chest CT in the typical case

2 结果

12例患者中,7例患者症状较轻,存在呼吸困难及低氧血症,但无严重呼吸衰竭,予液体复苏后患者症状迅速缓解,未予特殊治疗;余5例患者为重症患者,均入住ICU治疗,这5例患者均在创伤或手术后迅速出现明显呼吸困难,存在严重低氧血症,氧合指数(PaO₂/FiO₂)<200 mmHg,其中4例患者予气管插管、机械通气治疗,另1例患者予无创机械通气治

疗。该5例患者入住ICU后均给予甲泼尼龙40 mg每12 h 1次静点,白蛋白100 mg日1次静点。该5例患者中,1例出现前胸部皮疹,4例出现意识障碍,出现意识障碍的患者均查颅脑CT,其中3例患者未见新发的脑血管病变,1例患者出现多发脑梗死,出现意识障碍的4例患者均给予脑保护,控制体温,降低脑代谢治疗。经以上治疗后,患者治疗效果明显,于ICU治疗的5例患者低氧血症均于24~48 h明显缓解,氧合指数>300 mmHg,予撤离呼吸机,监测

影像学双肺渗出明显改善。经积极有效的综合治疗,11 例患者治愈后出院,1 例挤压伤患者迅速出现呼吸衰竭及意识障碍,查颅脑 CT 提示多发脑梗死,虽经积极的综合治疗,但患者最终死于呼吸衰竭。

3 讨论

FES 的病理生理机制尚未完全阐明。目前普遍认为其发病机制主要包括物理力学机制和生物化学机制两方面。物理力学机制:力学理论认为,创伤后或医源性操作导致髓内压力的增加迫使骨髓颗粒、脂肪或骨碎片通过开放静脉进入循环,这些物质具有潜在的促炎和血栓形成能力,当它们通过静脉系统运动时,会引发血小板的快速聚集,加速纤维蛋白的生成,最终会在肺动脉循环中聚集。同时游离脂肪酸对血管内皮的直接毒性反应,使血管内皮细胞间的连接分离,导致肺间质出血和水肿,肺泡表面活性物质减少,肺功能受损^[6]。巨大的脂肪栓子也可能导致相对较大的动脉阻塞,脂肪细胞也可以通过未闭的卵圆孔或直接通过肺毛细血管床进入动脉循环,从而导致具有特征性的神经系统和皮肤黏膜表现。基于理论基础,我们大多认为栓塞的脂肪来源是骨髓,但死亡患者尸检病理结果显示,肺标本的切片中都没有发现骨髓组织的迹象,FES 与骨折数目也无相关性。而软组织损伤被认为是 FES 的主要原因,长骨骨折的患者软组织损伤的严重程度与 FES 的发生相关^[7]。生物化学机制:生化理论认为 FES 的临床表现可归因于炎症反应,骨髓脂肪被组织脂肪酶分解,导致甘油三酯和有毒的游离脂肪酸含量高。其对肺血管内皮细胞的毒性损伤,会导致血管生成和细胞毒性水肿以及出血。受损的肺血管内皮细胞触发促炎细胞因子级联反应,导致急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征的发生。对确诊的 FES 患者进行的生化研究支持了这一理论,FES 患者血浆磷脂酶 A₂、促炎细胞因子(包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 和白细胞介素-6)和自由基水平升高^[8]。这些促炎介质可以解释非创伤性 FES 的作用机制,以及从创伤性因素发生到临床症状出现前的几个小时到几天的延迟。

FES 分为暴发型、完全型(典型症状群)、不完全型(部分症状群或亚临床型),其中不完全型又分为纯肺型、纯脑型、兼有肺型和脑型。暴发型指伤后短期清醒,又很快发生昏迷,谵妄,有时出现痉挛,手足搐动等脑部症状,可于 1~3 天内死亡,由于皮肤黏膜出血点及肺部影像学改变等典型症状不完全,临床诊断困难,很多病例尸检时才能确诊。完全型

(典型症状群)指伤后经过 12~24 h 清醒期后,开始发热,体温突然升高,出现脉快,呼吸系统症状和神经系统症状(意识障碍、嗜睡或昏迷),以及周身乏力,症状迅速加重,可出现抽搐或瘫痪,呼吸中枢受累时,可有呼吸不规则,潮式呼吸,严重者可出现呼吸骤停,皮肤有瘀斑,眼部眼结膜或视网膜出血点。不完全型(部分症状群)指缺乏典型症状或无症状,不注意时易被忽略,这类病人如处理不当,可突然变成暴发型或成为典型症状群,尤其在搬动病人或伤肢活动时可以诱发。我们临床常见的是不完全型,因症状不典型,常常被误诊或漏诊。

目前还没有针对 FES 的统一的治疗方案,多采用以对症和生命支持治疗为主的集束化综合治疗。对于创伤患者,总原则是对骨折进行确实稳妥的固定,减少断端对组织的再损伤,以减少脂肪栓子的来源,积极抗休克治疗,补充有效血容量,以减少因休克诱发和加重脂肪栓塞的发生与发展。由于没有直接溶解脂肪栓子的药物,因此,治疗的主要方法为生命支持、对症治疗、预防感染、提高血液乳化脂肪的能力。血容量降低被认为是脂肪栓塞发生的基础,大多数 FES 患者存在严重低血容量,需要积极液体复苏,改善微循环;辅助的机械通气治疗对低氧血症患者的支持性治疗是必要的;对于有中枢神经系统功能障碍患者,则需要经常进行神经系统检查,保护脑组织,降低脑代谢治疗。

目前有学者和临床工作者提倡联合应用糖皮质激素、肝素和白蛋白治疗^[13]。糖皮质激素能提高机体对抗应激反应所产生的炎症介质,降低血浆游离脂肪酸水平,对抗游离脂肪酸所产生的毒性反应,降低血小板附着,稳定溶酶体膜,降低毛细血管通透性,减轻肺间质水肿^[10]。既往有研究显示预防性应用糖皮质激素可降低 78% 的 FES 风险^[11],且也有文献报道对于 FES 患者,应用糖皮质激素治疗有一定疗效^[12]。但早年的研究显示糖皮质激素并不能改善 FES 的发病率或死亡率^[13],且由于发生 FES 相对可能性较小、危险因素不明确、死亡率相对较低,因此预防使用糖皮质激素也存在很大的争议,所以目前尚需要大样本、随机、双盲对照的临床研究证明糖皮质激素能够有效的预防及治疗 FES。肝素能够增加血液脂肪酶的活性,帮助清除血液中脂肪粒,也有研究报道肝素能够提高表皮生长因子的生物活性,维持肺泡壁的完整性,有利于肺水的清除,可缓解 FES 患者呼吸困难^[14]。而且早期 FES 与肺血栓栓塞征鉴别困难,因此在临床治疗 FES 患者时,推荐使用肝素,但激活的脂肪酶可以使血液游离脂

脂肪酸的浓度升高,而游离脂肪酸又是 FES 发病环节中的一个重要组成部分,因此使用肝素治疗 FES 具有潜在的风险,同时肝素可增加患者出血的风险,而且研究也显示肝素也不能改善 FES 的发病率或死亡率^[13]。游离脂肪酸(FFA)在血中常与血清白蛋白结合,每克白蛋白能结合 110 mg 不饱和脂肪酸(FFA),降低其对肺组织的损伤,从而缓解 FES 患者呼吸系统症状,目前的研究也已证实早期应用白蛋白对 FES 具有治疗作用^[15]。本组 5 例重症患者于 ICU 治疗,均进行了糖皮质激素及白蛋白治疗,并取得了比较好的疗效,对脂肪栓塞后引起的呼吸窘迫症状,有明显的改善作用,因此对于重症 FES 的患者,我们的临床观察结果认为糖皮质激素及白蛋白可缓解重症 FES 患者的呼吸困难及低氧血症。

骨折患者手术时机和术者手术技能也在 FES 发生中起着一定的作用。早期手术固定(24 h 内)比延迟固定有更低的发生 FES 的风险,对于早期手术有风险的病人,可以尝试延迟手术,可先行外固定^[16]。但 2017 年的一项研究显示多骨折患者发生 FES 的高危因素是多发性创伤,而最初的治疗方法并不能影响 FES 的发生^[17]。现已证明,长骨骨折的术中扩髓可以诱发 FES^[18],术中反复扩髓、强行打入髓内针、填塞骨水泥等操作,可能导致 FES,因此为降低 FES 发生,精细的术中操作十分必要。

FES 患者的预后良好,随着支持治疗的进展,死亡率有所下降^[4]。FES 患者的肺、神经系统和皮肤症状一般可以完全缓解。但此病在临床工作中容易被忽略,往往造成严重后果,患者早期临床症状不典型,没有确切的实验室诊断标准,大多依靠临床症状来进行早期识别与诊断,因此在有长骨骨折、多发创伤等 FES 高危患者应严密监测患者生命体征,对原发伤进行积极有效处理,对患者的病情和全身状况做出正确评估,当患者生命体征改变时应警惕 FES,尽快确诊并予及时治疗,降低死亡率。

参考文献

- [1] Kosova E, Bergmark B, Piazza G. Fat embolism syndrome [J]. *Circulation*, 2015, 131(3): 317 - 320.
- [2] Srikanth KP, Sundararajan SR, Rajasekaran S. Late recovery in cerebral fat embolism[J]. *Indian J Orthop*, 2014, 48(1): 100 - 103.
- [3] Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, et al. Fat embolism syndrome [J]. *Am J Med Sci*, 2008, 336(6): 472 - 477.
- [4] 李仁杰, 胡嵩, 白祥军, 等. 脂肪栓塞综合征在严重创伤患者延迟诊断的临床分析[J]. *临床急诊杂志*, 2014

(1): 24 - 26.

- [5] Akhtar S. Fat embolism [J]. *Anesthesiol Clin*, 2009, 27(3): 533 - 550.
- [6] Gurd AR, Wilson RI. The fat embolism syndrome [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1974, 56B(3): 408 - 416.
- [7] kenneth L, Mudd MS, Allison hunt BA, et al. Analysis of Pulmonary Fat Embolism in Blunt Force Fatalities [J]. *J Trauma*, 2000, 48(4): 711 - 715.
- [8] Prakash S, Sen RK, Tripathy SK, et al. Role of interleukin - 6 as an early marker of fat embolism syndrome: a clinical study [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(7): 2340 - 2346.
- [9] Bodanapally UK, Shanmuganathan K, Saksobhavit N, et al. MR imaging and difference of cerebral fat embolism syndrome from diffuse axonal injury: application of diffusion imaging [J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(2): 771 - 778.
- [10] 李永顺, 刘鸿博. 创伤性脑型脂肪栓塞的诊治分析 [J]. *中国伤残医学*, 2014, 21(4): 82 - 83.
- [11] Bederman SS, Bhandari M, McKee MD, et al. Do corticosteroids reduce the risk of fat embolism syndrome in patients with long - bone fractures? A meta - analysis [J]. *Can J Surg*, 2009, 52(5): 386 - 393.
- [12] 张宏伟, 胡津铭, 王永强, 等. 骨折后脂肪栓塞综合征的临床特点及影像学诊断的意义 [J]. *浙江创伤外科*, 2014, (2): 306 - 307.
- [13] Habashi NM, Andrews PL, Scalea TM. Therapeutic aspects of fat embolism syndrome [J]. *Injury*, 2006, 37(Suppl 4): s68 - s73.
- [14] 付潇潇, 刘群, 耿辉. 低分子肝素联合表皮细胞生长因子对吸入性损伤大鼠肺治疗效果的研究 [J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2009, 4(5): 532 - 537.
- [15] 张伯勋, 张群, 刘郑生, 等. 白蛋白对脂肪栓塞综合征防治作用的实验研究 [J]. *中华医学杂志*, 1999(10): 791 - 793.
- [16] Pape HC. Effects of changing strategies of fracture fixation on immunologic changes and systemic complications after multiple trauma: damage control orthopedic surgery [J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(11): 1478 - 1484.
- [17] Silva JJAB, Diana DA, Salas VER, et al. Fat embolism syndrome in femoral shaft fractures: does the initial treatment make a difference? [J]. *Rev Bras Ortop*, 2017, 52(5): 535 - 537.
- [18] Ten Duis HJ, Binnendijk B. Fat embolism in patient with an isolated fracture of the femoral shaft [J]. *J Trauma*, 1988, 28(3): 383 - 390.

(收稿日期: 2018 - 08 - 10; 修回日期: 2019 - 01 - 02)