

· 病例报告 ·

肺泡灌洗液宏基因组学测序诊断惠普尔养障体致肺炎伴肺脓肿1例

吴兴贵, 杨明夏, 施宇佳*

南京医科大学附属常州市第二人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏 常州 213000

[关键词] 惠普尔养障体; 肺脓肿; 宏基因组学测序

[中图分类号] R563.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2023)09-1329-04

doi:10.7655/NYDXBNS20230924

惠普尔养障体是一种广泛存在于外界环境中的杆状需氧型革兰氏阳性菌,在20世纪初,研究者首次使用成人纤维细胞系培养成功,后进一步种系分析证实它属于放线菌^[1]。惠普尔养障体多见于污水、污土中,属于条件致病菌,研究发现它可以引起一种慢性复发性并累及多系统的少见感染性疾病——惠普尔病^[2-3],而消化道、关节是其侵犯的主要靶器官,同时惠普尔养障体可表现为局部感染性疾病,如感染性心内膜炎、脑炎、皮肤感染等,而肺部急性感染罕见,南京医科大学附属常州市第二人民医院收治1例惠普尔养障体感染致肺炎伴肺脓肿的患者,该病例的诊治过程总结如下。

1 病例资料

患者,男,56岁,因“间断咳嗽、咳痰2周”于

2022年10月20日入院,患者近2周来无明显诱因下出现咽痒、咳嗽,少许白痰,间断有反酸,无畏寒、发热,活动后稍有胸闷、气喘,无胸痛、咯血,起初未重视,未正规诊治,后症状反复至南京医科大学附属常州市第二人民医院就诊,查血常规及炎症指标,各指标明显升高。胸部CT(图1):两肺见数枚小结节状高密度影,部分为磨玻璃密度,左肺上叶可见片状软组织密度影,边缘模糊,内可见含气空腔及支气管影。门诊拟“肺炎伴肺脓肿”收住入院。既往有“高血压病2级(极高危)”、“2型糖尿病”、“冠状动脉粥样硬化性心脏病”病史,服用药物治疗,自诉服用阿司匹林后出现反酸、咽痒、皮下出血,后停用,长期血糖控制差。

入院查体:体温37.0℃,脉搏86次/min,呼吸17次/min,血压111 mmHg/66 mmHg。神志清晰,指

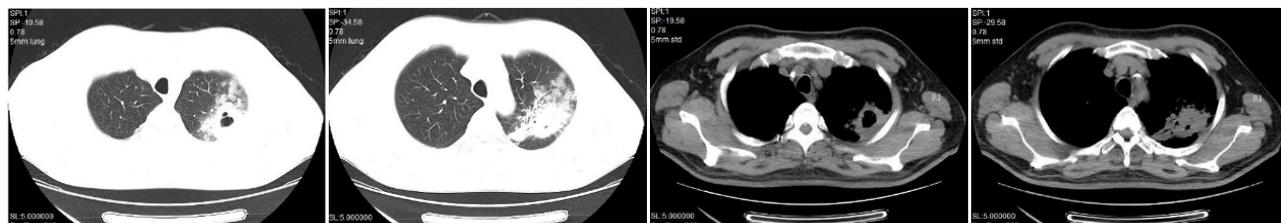


图1 患者入院时胸部CT检查结果

脉氧96%,双侧呼吸活动度一般,双侧肺部叩诊清音,肺泡呼吸音减弱,左肺上叶可闻及湿啰音,未闻及干啰音,无胸膜摩擦音,心律齐,无心脏杂音,肝

脏、胆囊、脾脏未触及,肝、肾区无叩痛,有杵状指,无双下肢水肿。入院诊断:肺炎伴肺脓肿;冠状动脉粥样硬化性心脏病;高血压病2级(极高危);2型糖尿病;孤立性肺结节。入院后完善相关辅助检查。血常规:白细胞计数 13.83×10^9 个/L,中性粒细胞绝对值 10.6×10^9 个/L,单核细胞绝对值 0.97×10^9 个/L,中性粒

[基金项目] 常州市卫生健康委员会科技项目(WZ202010)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:shiyujia1986@163.com

细胞百分率76.74%，淋巴细胞百分率15.14%，红细胞计数 3.59×10^{12} 个/L，血红蛋白99 g/L；尿常规：酮体1+、葡萄糖++++、鳞状上皮细胞64.0个/ μ L；抗核抗体测定、粪便常规+隐血、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、抗可溶性抗原(extractable nuclear antigen, ENA)多肽抗体、结核菌涂片检查、真菌涂片检查、1,3- β -D葡聚糖检测、半乳甘露聚糖抗原检测、凝血常规、肌钙蛋白、脑钠素、肝肾功能+心肌酶谱+电解质、免疫球蛋白、补体(C3、C4)正常；抗梅毒螺旋体抗体阴性、抗人免疫缺陷病毒抗体阴性、肝炎标志物阴性；血气分析：酸碱度7.43，二氧化碳分压34.0 mmHg，氧分压86.0 mmHg，实际碳酸氢盐22.9 mmol/L，二氧化碳总量23.6 mmol/L，氧饱和度97.0%；降钙素原0.511 ng/mL(0~0.5 ng/mL)，血沉120.0 mm/h(0~21 mm/h)，C-反应蛋白107.5 mg/L(0~8 mg/L)。彩超浅表淋巴结：颈部、锁骨上未见肿大淋巴结；腹部超声：肝内实性结节，血管瘤可能，右肾实质回声稍增强，胆、胰、脾、左肾未见明显异常，双侧输尿管上段未见明显扩张；常规心电图检查：窦性心律；超声支气管镜检查：左上叶支气管尖后段a支亚段管腔闭塞，余支气管管腔通畅、黏膜肿胀充血，于左上叶尖后段b支亚段行超声下病灶活检、灌洗，肺泡灌液送检宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)。结果显示：惠普尔养障体(序列数13；相对丰度:0.57%)，真菌、病毒、寄生虫、支原体/衣原体/军团菌、结核分枝杆菌复合群/非结核分枝杆菌均未检出；病理组织学检查(左上叶尖后段黏膜)：黏膜慢性活动性炎；诊断：惠普尔养障体肺炎。

治疗经过：2022年10月20日开始予以吸氧、拉

氧头孢联合左氧氟沙星抗感染、化痰、止咳、胰岛素控制血糖、降压等治疗。10月23日诊断为惠普尔养障体肺炎后，调整为头孢曲松(2 g，每日1次，静脉滴注)联合复方磺胺甲噁唑(2片，每日2次，口服)抗感染。治疗后患者咳嗽、咳痰症状缓解，监测体温正常范围。复查血常规：白细胞计数 9.83×10^9 个/L、中性粒细胞绝对值 6.97×10^9 个/L、淋巴细胞绝对值 1.81×10^9 个/L；超敏C反应蛋白36.03 mg/L；肝肾功能电解质正常范围。2022年11月2日复查肺部CT(图2)：两肺见数枚结节状高密度影、部分磨玻璃改变，左肺上叶可见片状软组织密度影、边缘模糊、内可见含气空腔及支气管影，较入院时范围减小。血压、血糖控制良好，11月4日病情好转出院。

随访及转归：患者出院后长期口服克拉霉素(0.5 g，每日1次，口服)联合复方磺胺甲噁唑(2片，每日2次，口服)维持治疗，体温正常，呼吸道症状未加重。2022年11月14日复查血常规、C反应蛋白、肝肾功能电解质正常范围；2022年11月17日复查肺部CT(图3)：两肺磨玻璃结节，左肺上叶感染较前吸收；继续随访。

2 讨论

惠普尔养障体是一种条件致病共生菌，会通过粪口传播^[4]，被污染的环境如污水、污土等成为感染源，巨噬细胞是惠普尔养障体感染的主要细胞，惠普尔养障体进入肠道后在肠道黏膜巨噬细胞中大量复制^[1]，内镜下黏膜活检组织巨噬细胞糖原染色呈阳性，并且可在电镜下发现惠普尔养障体，而肺泡组织中同样存在大量巨噬细胞^[5]，可能为惠普尔养障体提供更多合适的生长复制环境而致病。本

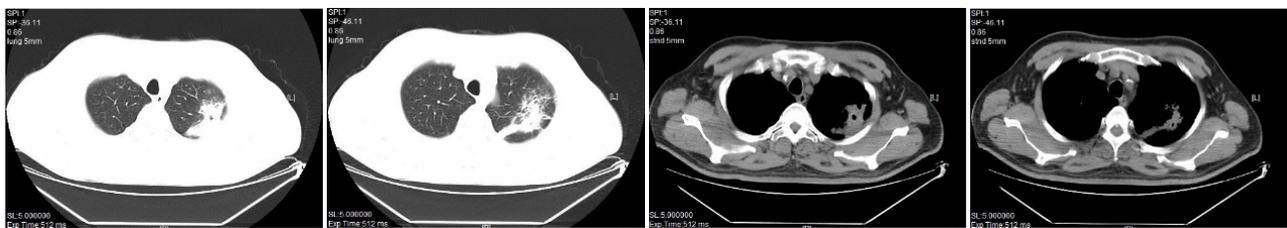


图2 患者治疗后胸部CT检查结果

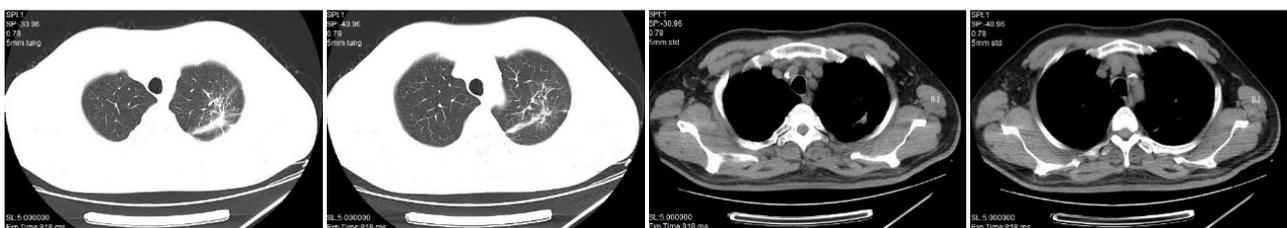


图3 患者随访时胸部CT检查结果

例患者既往无消化道基础疾病,自诉服用阿司匹林肠溶片后频繁出现反酸症状,夜间明显,后出现肺部病灶,不排除肠道感染误吸致病可能。

惠普尔养障体肺炎的相关报道不多,临床表现各异,本例患者主要有咳嗽、咳痰,活动后胸闷、气喘等症状,符合肺部受累特点。Hujuel等^[6]统计发现,惠普尔养障体感染最常见的表现是贫血、C-反应蛋白升高,一半的患者会出现红细胞沉降率升高和低蛋白血症,本例患者同样有C-反应蛋白明显升高、血沉增快且伴有贫血等特征。惠普尔养障体培养困难,Duss等^[7]研究发现采用PCR方法同时检测粪便和唾液中的惠普尔养障体是一种有效的筛查方法,而近年来基因测序技术的迅速发展,新一代宏基因组测序技术在诊断少见病原体感染方面具有显著优势^[8]。本例患者即是通过肺泡灌洗液mNGS检测出唯一可疑致病病原体——惠普尔养障体,同时结合患者临床特点及时给予精准治疗而控制病情。惠普尔养障体肺炎累及肺实质的情况并不多见,我国学者回顾性研究发现结节样病灶是最常见的影像学表现,其次是间质改变和斑片状浸润,此外有纵隔淋巴结肿大、胸膜增厚/黏连、胸腔积液等,仅有1例表现为空洞性病灶^[9]。惠普尔养障体肺损伤机制不明,研究发现它会导致巨噬细胞降解能力受损、细胞因子分泌量下降,还能诱导宿主细胞凋亡^[10],同时该患者血糖控制差,进一步影响巨噬细胞功能,致病菌大量繁殖引起肺组织炎症、坏死,形成肺脓肿,继而坏死组织液化;而此患者起病时间相对较长,可能有部分坏死物沿支气管排出,最终表现为空洞样病灶。

惠普尔养障体感染的治疗在于早期使用敏感抗生素,相关临床研究表明青霉素、链霉素、四环素、头孢曲松、美罗培南、磺胺、多西环素和羟氯喹等药物治疗惠普尔病有效^[3],但总疗程不一。Feurle等^[11]研究表明使用美罗培南(1g,3次/日)或头孢曲松(2g,1次/d)初始治疗2周,然后口服复方磺胺甲噁唑(160~800mg,2次/d)维持1年,与使用头孢曲松(2g,1次/d)治疗2周,然后口服同等剂量复方磺胺甲噁唑治疗3个月的治疗效果相当。而Lagier等^[12]提出使用多西环素联合羟基氯喹治疗1年,然后多西环素终生维持的方案也有良好疗效。目前惠普尔病一线治疗推荐头孢曲松(2g/d)或美罗培南(1g/d)静滴2周,然后口服复方磺胺甲噁唑治疗1年,不能耐受磺胺甲噁唑的,可用多西环素,但惠普尔养障体肺炎的治疗尚无明确推荐意见。结合既往相关

研究及治疗成功的案例^[13-14],本例采取了静脉滴注头孢曲松钠(2g/d,1次/d),同时口服复方磺胺甲噁唑(2片,2次/d)的治疗方案,患者症状迅速改善,复查血常规及炎症相关指标均有下降,并且在治疗10d后复查肺部CT可见病灶较前吸收,治疗有效。

本例患者急性起病,呼吸道症状为主,基础疾病多,CD4⁺、CD8⁺T细胞亚群均偏低,有低蛋白血症、贫血,且长期血糖控制差,高糖水平会导致巨噬细胞功能低下^[15],为免疫功能受损人群,这可能是惠普尔养障体感染发病的高危因素;此外患者既往有反酸症状,存在误吸可能,为常见感染途径,遗憾的是本例患者并未行胃肠镜检查进一步明确肠道累及情况。该患者肺部病灶以空洞为主,需鉴别多种病原体感染,通过纤维支气管镜下感染部位灌洗,并行灌洗液宏基因组测序及时明确致病菌,并给予有效抗生素治疗,这也说明mNGS是对临床少见、罕见及难培养病原微生物常规诊断方法的补充。同时与既往治疗方案不同的是,本例序贯治疗选择复方磺胺甲噁唑联合克拉霉素长期维持,定期复查肝肾功能正常,且在出院2周后复查肺部CT提示感染病灶较前均有吸收好转,后续随访复查肺部病灶基本吸收,这是创新性的经验性治疗方案,并取得预期疗效,希望为此类患者的治疗提供更多临床依据。

总的来说,目前惠普尔养障体肺炎病例较少、临床表现复杂多样,致病机制尚不明确,同时经验性治疗方案有限、且无高质量研究验证治疗的最佳时间,需要长时间随访进一步调整治疗方案而达到理想治疗结果。

【参考文献】

- [1] FENOLLAR F, PUÉCHAL X, RAOULT D. Whipple's disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(1): 55-66
- [2] LI W, ZHANG Q, XU Y, et al. Severe pneumonia in adults caused by *Tropheryma whippelii* and *Candida sp.* infection: a 2019 case series [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 29-32
- [3] DOLMANS R A, BOEL C H, LACLE M M, et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whippelii* infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 529-555
- [4] LA SCOLA B, FENOLLAR F, PERREAL C, et al. Epidemiologic implications of the first isolation and cultivation of *Tropheryma whippelii* from a saliva sample [J]. Ann Intern Med, 2011, 154(6): 443-444
- [5] WOO Y D, JEONG D, CHUNG D H. Development and

- functions of alveolar macrophages [J]. *Mol Cells*, 2021, 31,44(5):292-300
- [6] HUJOEL I A, JOHNSON D H, LEBWOHL B, et al. *Tropheryma whipplei* infection (Whipple disease) in the USA [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(1):213-223
- [7] DUSS F R, JATON K, VOLLENWEIDER P, et al. Whipple disease: a 15-year retrospective study on 36 patients with positive polymerase chain reaction for *Tropheryma whipplei* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(6):910
- [8] SHAO J, HASSOUNA A, WANG Y, et al. Next-generation sequencing as an advanced supplementary tool for the diagnosis of pathogens in lower respiratory tract infections: an observational trial in Xi'an, China [J]. *Biomed Rep*, 2022, 16(2):14-17
- [9] ZHANG W M, XU L. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whipplei* [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):843-846
- [10] BOUMAZA A, BEN AZZOUZ E, ARRINDELL J, et al. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: from bench to bedside [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(10):280-291
- [11] FEURLE G E, JUNGA N S, MARTH T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2):478-486
- [12] LAGIER J C, FENOLLAR F, LEPIDI H, et al. Treatment of classic Whipple's disease: from *in vitro* results to clinical outcome [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(1):219-227
- [13] 曾灏瑜, 余德宇. 以肺部感染为主的惠普尔病1例 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(5):609-611
- [14] 尹辛大, 许明玲. 惠普尔养障体重症肺炎1例报告 [J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(8):812-815
- [15] PAVLOU S, LINDSAY J, INGRAM R, et al. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity [J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1):24-26
- [收稿日期] 2023-02-09
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第1294页)

- angiography for intracranial arterial stenosis [J]. *Am J Neuroradiol*, 2018, 39(10):1833-1838
- [13] YAMAMOTO T, FUJIMOTO K, OKADA T, et al. Time-of-flight magnetic resonance angiography with sparse under-sampling and iterative reconstruction: comparison with conventional parallel imaging for accelerated imaging [J]. *Investig Radiol*, 2016, 51(6):372-378
- [14] YAMAMOTO T, OKADA T, FUSHIMI Y, et al. Magnetic resonance angiography with compressed sensing: an evaluation of moyamoya disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0189493
- [15] MIYAZAWA H, NATORI T, KAMEDA H, et al. Detecting lenticulostriate artery lesions in patients with acute ischemic stroke using high-resolution MRA at 7 T [J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(3):290-297
- [收稿日期] 2023-05-16
(本文编辑:陈汐敏)