

免疫低下患者警惕混合感染

▲ 四川大学华西医院实验医学科 舒玲 何超

病例简介

主诉 男, 67岁, 因“心累、气促2周, 发热、咳嗽10d, 呼吸困难2d”入院。

现病史 5+月前无明显诱因出现心累、气促, 伴颜面与双下肢水肿, 实验室检查提示: 肌酐 $481\mu\text{mol/L}$, 尿蛋白(++), 隐血(+++), 尿总蛋白 4216.23mg/L , 抗中性粒细胞浆抗体 -pANCA : (+)。诊断“ANCA相关性血管炎”, 予甲泼尼龙琥珀酸钠 80mg , 静脉滴注qd, 环磷酰胺 0.2g IV隔日1次。10d前发热、咳嗽, 最高体温 39.3°C , 无痰。2d前呼吸困难, 吸氧无法缓解, 血气分析提示“呼吸衰竭”, 气管插管后转入我院急诊科。

查体 体温 36°C , 血压 $149/82\text{mmHg}$, 呼吸24次/min, 心率137次/min。慢性病容, 被动体位, 全身皮肤黏膜散在瘀青淤紫, 左肺触觉语颤增强, 左肺及右下肺叩诊浊音, 双肺闻及湿啰音, 双下肢水肿。

辅助检查 血常规: 白细胞 $5.81\times 10^9/\text{L}$, 中性分叶核粒细胞占比93.6%, 红细胞 $3.0\times 10^{10}/\text{L}$, 血红蛋白 89g/L , 血小板 $65\times 10^9/\text{L}$ 。降钙素原 37.68ng/mL , C-反应蛋白 399mg/L , 白细胞介素 $6>5000\text{pg/mL}$ 。1,3- $\beta\text{-D}$ 葡聚糖试验(G试验) 553.71pg/mL , 半乳甘露聚糖试验(GM试验)1.2。尿素 23.1mmol/L , 肌酐 $279\mu\text{mol/L}$, 估算肾小球滤过率 $19.92\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 。

肌红蛋白 1493.00ng/mL , B型钠尿肽前体 8779ng/L 。CD4+T淋巴细胞绝对数 $11.3\text{cell}/\mu\text{l}$, CD8+T淋巴细胞绝对数 $19.5\text{cell}/\mu\text{l}$, CD4/CD8比值0.58。HIV抗原抗体筛查阴性。肺部CT示双肺散在斑片、结节、条索实变影, 右肺中叶肺实变不张, 见片团状软组织密度影(图1)。

诊治经过 入院后予气管插管机械通气、美平联合卡泊芬净抗感染、升血压等治疗。入院第2日, 采集患者支气管肺泡灌洗液(BALF)送检, 涂片染色和镜检: 六胺银染色见大量耶氏肺孢子菌包囊(图2), 革兰染色见长丝分枝状的阳性杆菌(图3), 弱抗酸染色阳性(图4);

细菌培养: 可疑菌落经质谱鉴定为豚鼠耳炎诺卡菌(图5和图6); 聚合酶链反应(PCR)检测: 巨细胞病毒DNA阳性, 耶氏肺孢子菌DNA阳性, 结核分枝杆菌DNA阴性; 宏基因组测序(mNGS): 豚鼠耳炎诺卡菌序列数34128个, 耶氏肺孢子菌序列数13654个, CMV序列数92个。血清抗体检测: CMV IgM抗体阳性。

多学科会诊认为, 耶氏肺孢子菌、诺卡菌和巨细胞病毒多种病原混合感染引起患者重症肺炎, 调整抗感染方案为联合替加环素、阿米卡星、克林霉素和利巴韦林抗感染治疗, 第5日后家属要求转至当地医院治疗。

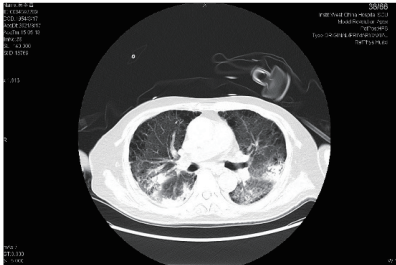


图1 胸部CT检查

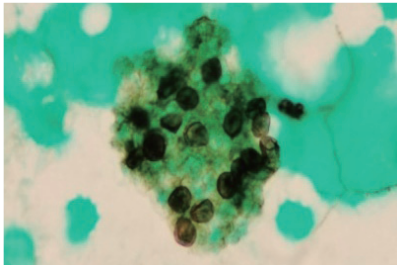


图2 BALF六胺银染色镜检(X1000)

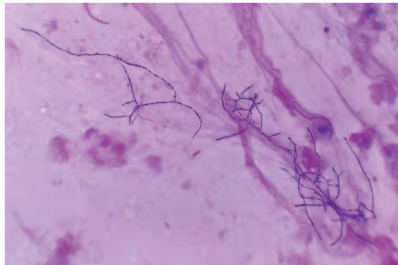


图3 BALF革兰染色镜检(X1000)

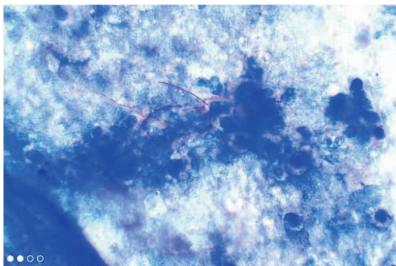


图4 BALF弱抗酸染色镜检(X1000)



图5 BALF细菌培养菌落形态(血平板35°C 2d)

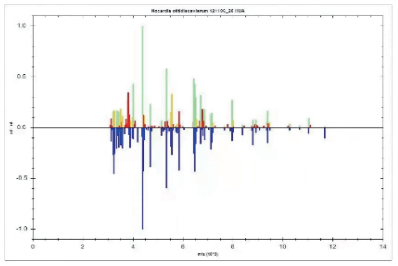


图6 质谱鉴定图5平板上的可疑菌落



主 编: 刘又宁 俞云松
执行主编: 王睿 徐英春 黄晓军 邱海波 王明贵 陈佰义 胡必杰
本期轮值主编: 黄英姿
编 委: 陈良安 解立新 施毅 曹彬 李光辉 马晓春 张湘燕 刘开彦
青年编委: 余丹阳 蔡芸 陈文森 胡付品 胡炯 黄英姿 梁志欣 杨启文 张静萍 周华



病例分析

明确病原体 助力感染性疾病精准诊治

肺部感染是免疫力低下患者常见的一类继发感染, 起病往往隐匿或急剧, 感染后出现重症概率大, 尽早精准诊治对于控

制患者病情和改善预后尤其重要。

本例患者由于免疫抑制治疗出现免疫系统急性抑制, 发生重症肺炎,

因此及时送检适宜的标本(呼吸道样本、血液等)进行常见病原体(细菌、真菌和病毒等)筛查是必要的。

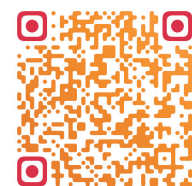
联合传统和新型检测技术有利于混合感染的诊断

传统的病原学检测技术主要包括: 涂片染色镜检、培养、血清学试验等, 该类技术由于灵敏度、特异性和时效性等存在一定局限性, 不能完全满足感染性疾病的诊断需求。近年来, 新型技术(如PCR、mNGS、质谱等)广泛应用于感染性疾病

的实验室诊断, 该类技术在识别难以培养或新发病原体、混合性感染以及菌种快速鉴定等方面具有重要优势。

本例联合传统和新型检测技术, 从患者样本检测到耶氏肺孢子菌、豚鼠耳炎诺卡菌和巨细胞病毒, 综合患者基础疾病、

流行病学特征和临床表现, 确定为多种病原混合感染引起重症肺炎。



关联阅读全文

“后抗菌药时代”细菌的“天敌”噬菌体登场

▲ 南京医科大学附属无锡人民医院重症医学科 轩晨昊 许红阳

抗菌药物几十年的广泛使用, 一定程度上导致了临床相关病原体耐药性的发展, 多耐药菌的增加成为二十一世纪的主要挑战之一。尽管抗菌药物的新研发和用药调整在不断进展, 一些严重的耐药机制仍无法解决。后抗菌药物时代在慢慢靠近, 直接增加了对创新性和新治疗方法的需求, 细菌的“天敌”噬菌体为我们提供了新思路。

噬菌体和细菌的关系古老而神秘, 噬菌体因繁殖特点被分为毒性噬菌体和温和噬菌体。

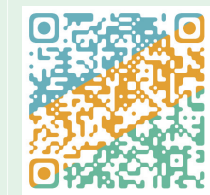
毒性噬菌体会产生新的病毒粒子杀死细菌, 类似于捕食者与被捕食者的关系, 生物界中的这种关系能带来物种的共同进化以生存。而温和噬菌体将自身的DNA整合到细菌的染色体中或成为质粒存于细菌成为前噬菌体, 还可能失去其切除、繁殖和裂解细菌的能力转化为隐噬菌体, 既可以裂解细菌也可以是互惠的合作关系。整合后, 细菌会获

得额外基因, 而对细菌的毒性产生影响。

温和噬菌体和细菌之间细微而奇妙的关系极具开发潜力, 利用生物技术对这一过程的变化具体化和可控化, 发展针对细菌感染等领域的新疗法, 以解决当前抗菌药物的耐药危机。

噬菌体可以赋予或部分赋予病原体毒性, 包括铜绿假单胞菌、霍乱弧菌、葡萄球菌、大肠杆菌、肠炎沙门氏菌和梭状芽孢杆菌等, 在不同水平对毒性的改变发挥作用, 其方式有: 毒素分泌, 细菌包膜修饰, 影响细菌感染性和细菌细胞调控。

噬菌体的衍生酶, 已被用于治疗目的, 对噬菌体与细菌毒性的作用的研究也在不断开展, 但这方面的收获与达到理想的治疗效果还有很大差距。



关联阅读全文

与治疗相关的噬菌体工程 01.

通过删除特定基因, 病毒基因组可以重新定位, 从而获得所需的噬菌体类型, 新获得的毒性噬菌体可扩展现有的可用于传统噬菌体治疗的毒性噬菌体池, 有患者已用这种方法治疗, 但目前还不清楚这种方法是否在更广泛的范围内可行, 因为治疗噬菌体和天然噬菌体间可能会发生意想不到和不希望发生的相互作用。此外, 在将工程噬菌体用于治疗目的时, 可能存在监管障碍。噬菌体阻遏因子可被修改以达到预期的效果。在最近一项研究中, 利用工程温和噬菌体抑制了大肠杆菌表达志贺毒素, 志贺毒素的产生在体外和小鼠肠道中都受到抑制。

噬菌体驱动的抗菌化合物 02.

毒性噬菌体蛋白是潜在的抗菌因子, 具有靶向作用, 可以在不清除细菌的情况下, 使其成为弱毒细菌。在金黄色葡萄球菌的原噬菌体Sa3中发现了转录调控因子SA1804, 它是致病因子表达的全局调控因子。这种噬菌体阻遏物降低了金黄色葡萄球菌中18种已知毒力因子中的17种的表达水平。

噬菌体疫苗的研发 03.

目前没有针对耐多药病原菌的疫苗, 研发的主要阻碍是菌株基因组多样性, 使疫苗开发更具挑战性, 温和噬菌体可能是一个突破口, 利用其特点用于预防治疗。