

mNGS 辅助诊断恙虫病东方体致血流感染 4 例及文献复习

蔡秋香¹ 刘淑敏² 宋贵波²

1. 昆明市寻甸县第一人民医院 云南昆明 655200

2. 昆明医科大学第一附属医院 医学检验科 云南昆明 650032

摘要：恙虫病是一种自然疫源性急性发热性疾病，症状多不典型，且病死率较高。本次收集的 4 例患者中，3 例具有明显的流行病学特征，但目前由于缺乏特异性诊断指标，极易漏诊或误诊。症状不典型时，若延迟诊断，可导致多器官功能衰竭。目前随着 mNGS 技术的推广，助力了少见感染性疾病的快速诊断。本文旨在通过对 4 例恙虫病病例的总结与文献复习，掌握该病原体的病原学特点和治疗要点；同时熟悉 mNGS 技术的适应症，从而改善患者预后，减少重症恙虫病的发生。

关键词：恙虫病；mNGS；血流感染

引言

恙虫病，又名丛林斑疹伤寒，是一种由恙虫病东方体感染引起、经恙满幼虫叮咬传播的一种急性自然疫源性传染病^[1]。临床以发热、头痛、全身疼痛、皮疹、特征性焦痂、淋巴结及肝脾肿大为特征^[2]。治疗不及时，可导致多器官功能损害。目前临床缺乏特异性诊断指标，易误诊或漏诊。宏基因组二代测序（metagenomics next generation sequencing, mNGS）是一种高通量测序技术，能迅速、准确全面覆盖细菌、真菌、病毒和寄生虫等多种病原微生物。在感染性疾病的诊断方面有巨大潜力^[3]。为了提高对恙虫病的认识，回顾

分析 2024 年 5 月—2024 年 8 月收治的 4 例病例，并结合文献进行复习。

1. 临床资料

1.1 一般情况

回顾分析 2024 年 5 月—2024 年 8 月 4 例恙虫病患者的病例资料，其中男性 1 例，女性 3 例，60 岁以上 3 名，均为散发病例。3 例由当地县医院转诊至本院内科门诊、急诊，以“发热原因待查“收治入院；1 例以“腹痛发热“自行就诊。4 例患者的一般资料及情况见表 1。

表 1 4 例恙虫病患者的临床资料

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
性别	女	女	女	男
年龄（岁）	82	24	65	71
体温（℃）	39℃	41℃	37.9℃	42℃
病程（d）	5d	11d	4d	8d
全身症状	呼吸困难 胸闷	发热、畏寒 呼吸困难	腹痛发热	畏寒、寒颤 持续发热
淋巴结	未触及肿大	双侧腋窝多发肿大淋巴结	未触及肿大	右侧腹股沟可触及花生大小 肿大淋巴结
皮损/焦痂	未见	双上肢可见多处瘀点瘀斑	右下肢皮肤破损结痂	阴囊可见一可疑溃疡加
影像检查	双肺纹理增多考虑炎性可能	双肺野透亮度减低、肺水肿和/炎 性鉴别	腹部 CT 实质器官未见明显异常	慢支炎、肺气肿双侧胸腔少量 积液
基础疾病	否认	否认	高血压	否认
诊断	脓毒症（休克）恙虫病 呼吸衰竭	脓毒症休克 嗜血细胞综合征恙虫病	脓毒症 恙虫病 肾功能不全	重症恙虫病，MODS 急性呼吸衰竭 脓毒性休克
治疗	多西环素抗感染，甲泼尼龙抗炎， 瑞舒伐他汀稳定斑块，强心、利尿、 保肝、输注 PLT 对症支持治疗	美罗培南联用多西环素抗感染，地 塞米松抗炎，更昔洛韦抗 EB 病毒， 丙种球蛋白调节免疫	左氧氟沙星联用多西环素 抗感染 7d	多西环素抗感染，地塞米松 抑制毒血症，呼吸循环支持 及对症支持治疗
预后	放弃治疗	治愈	治愈	放弃治疗

1.2 实验室检查

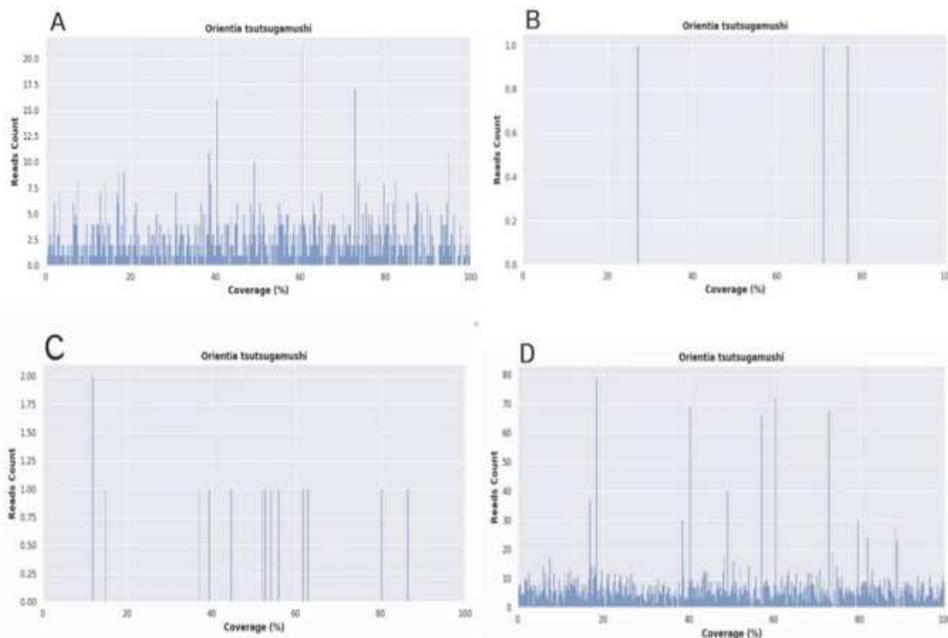
入院后积极完善血常规、血生化、血培养、自身免疫抗体、肥达-外斐试验、mNGS 等相关检查。实验室结果显示：1 例外周血 WBC 降低，3 例 PLT 急剧下降，转氨酶均有不

同程度的升高，详见表 2。

mNGS 恙虫病东方体基因组覆盖图序列数详见图 1 (A 为患 1、B 为患 2、C 为患 3、D 为患 4)。

表 2 4 例患者实验室检查结果

	WBC x10 ⁹ /L	PLT x10 ⁹ /L	CRP mg/L	ALB g/L	外斐实验 OXk	ALT/AST U/L	mNGS 序列数	mNGS 相对峰度
患 1	4.72	75	131.62	37.3	<1:40	51/172	1334	93.81%
患 2	10.43	44	167.35	30.7	<1:40	142/231	3	10.34%
患 3	2.67	167	144.71	38.5	<1:40	153/300	15	24.19%
患 4	7.47	20	41.36	23.1	1:40	34/136	3882	99.36%



图注：Orientia tsutsugamushi: 恙虫病东方体；Depth: 测序深度；Coverage: 覆盖范围

图 1 4 例患者 mNGS 结果

2. 讨论

恙虫病东方体是引起恙虫病的病原体，主要通过恙螨幼虫叮咬人体后形成焦痂或者溃疡，经伤口通过淋巴系统入血，释放大量东方体引起全身炎症反应，可导致多器官功能受损^[4]。鼠类是主要传染源，是一种自然疫源性急性发热性疾病。症状多不典型，仅有约一半原发感染者和小部分继发感染者会在恙螨叮咬处形成无痛性焦痂，常见于身体隐匿部位（如：腋窝、会阴），较难被发现^[5]。该病在全球范围内广泛分布，尤其在亚洲、大洋洲、太平洋岛屿等地更为常见，疫区覆盖日本、阿富汗、澳大利亚及俄罗斯东部沿海地区，该区域被称为“恙虫病三角区”^[6]。影响着全球 10 亿人口，

累计造成 100 余万人死亡^[7]。恙虫病发生有明显的季节性，通常在温暖湿润的季节，我国北方主要流行于秋冬季，南方主要流行于夏季^[8]。随着人类活动的增加和气候变化，恙虫病的发生范围和发病率有扩大趋势。流行地区居民多经感染而获得免疫，以散发病例为主。

本次收集病例，患者 1 无皮损和其他流行病学特点，患者 2 有边境旅居史，患者 3 有蚂蚁叮咬史，患者 4 有典型焦痂、溃疡。4 例均有高热，全身疼痛、淋巴结肿大，肝功能受损，脾大等临床表现。3 例患者均符合文献报道流行病学特点和临床表现；1 例无明确病史及典型临床表现，诊断难度较大。病例 1 和 4 起病以来辗转两家医院，从县级医院

转至上级医院就诊,期间无任何好转,病程延缓5-8d,出现多器官功能受损。

邓美云等^[9]研究结果显示,肝功能损害发生率在恙虫病并发症中比率最高,高达62.2%,其次是肺炎等其他器官功能损伤。本研究中4例患者肝功能结果示ALT和AST均有不同程度升高,PLT和ALB也趋于下降。究其原因,其一是恙虫病东方体侵入机体后,产生毒素直接攻击肝脏组织,引发肝细胞损伤,导致肝细胞炎症、变性和坏死。肝细胞内ALT与线粒体中AST迅速释放入血液,使外周血中ALT和AST水平升高,提示肝功能受损。在此过程中,肝脏是人体内唯一ALB合成器官,一旦受到损害,ALB合成能力将降低,从而严重干扰机体代谢。其二,当机体受到恙虫病病原体感染后,免疫系统将释放大量的炎症因子。这些炎症因子不仅会对抗病原体,也可刺激肝脏,加重肝损伤。在多发性血管凝血机制影响下,部分PLT被消耗,毒素影响继续损伤巨核细胞,导致脾功能亢进,从而抑制PLT生成,导致血小板数量减少^[10]。施维等学者研究发现^[11],PLT减少与恙虫病发展进程有一定相关性,随着病情加剧,PLT降低愈发明显。本次病例中3例患者血小板急剧下降,病例4 PLT低至 $9 \times 10^9/L$,与文献报道结果相吻合。

恙虫病潜伏期一般是4~21d,多数病例在被恙螨叮咬7~10d后出现症状。一般起病急,体温可于1~2d内上升至39~41℃,最高可达42℃。由于缺乏特异性诊断指标,且临床医生经验不足,极易误诊或漏诊,一旦发生严重并发症,则病死风险加剧。目前实验室缺乏快速特异的检测方法:(1)斑点免疫测定法和酶联免疫吸附法敏感度高,特异性强,易受温度 and 环境影响;(2)外斐实验耗资小,但敏感度和特异性较差,本组病例OXk均 $<1:40$ 不具备诊断价值;(3)mNGS技术敏感度和特异性高,可快速准确识别恙虫病东方体,因此可作为传统病原学检测的重要补充手段。

本次收集4例患者均通过mNGS检测技术检出恙虫病东方体,作为确诊依据。因此当临床上遇到急性发热患者,常规抗感染治疗无效,且同时出现呼吸困难、全身酸疼、淋巴结肿大、恶心呕吐、肝功能异常等临床症状,需排外恙虫病。mNGS具有敏感性和特异性高的优点,是一种可靠的早期诊断方法,有助于降低临床误诊率^[12]。尤其在感染性疾病诊断中应用愈加广泛,对疑难、复杂血流感染、中枢神经系统感染具有重要应用价值。但由于血流感染异质性较大,

容易受到人源核酸、环境微生物、定植微生物以及工程菌的影响。为了提高检验结果的准确性和可靠性,应结合患者病情,选择与感染灶紧密相关的标本类型进行检测。

恙虫病东方体,是一种专性胞内寄生菌,治疗敏感性在于抗生素的选择,有效抗生素须具备高度脂溶性,能够穿透细胞膜进入细胞质内。目前治疗恙虫病东方体指南建议使用100mg多西环素2次/d,持续7-10d^[13]。本研究中4例病例确诊后,积极给予多西环素抗感染,呼吸吸循环支持,维持水电解质平衡及其他对症支持治疗,但病情发展迅猛,出现呼吸循环衰竭,意识障碍,心率下降,血压测不出,最终放弃治疗。患者的预后与文献报道相吻合,病原体累积器官程度与感染进程密切相关,因此早期正确使用抗生素可以显著降低并发症及死亡率^[14]。

综上所述,恙虫病早期临床症状不典型,易与其他病原体感染相混淆,常引起多器官功能损害及其他并发症。为避免对恙虫病的误诊或漏诊,医务人员应当加强恙虫病防治基础知识和鉴别诊断能力,加强个人防护,避免在草丛、树林等恙满滋生地长时间停留。对发热原因不明患者,若出现多器官功能受损,需仔细询问病史并查体,早期诊断及治疗。mNGS在恙虫病东方体致血流感染诊断中具有高效敏感性,可以准确地识别恙虫病东方体病原体,助力临床快速诊疗。

参考文献:

- [1] 谢晓菲,王高玉,黄艺,等.中国恙虫病流行及临床研究进展(2010-2020)[J].海南医学院学报,2023,29(19):1505-1509
- [2] 李兰娟,任红.传染病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:140-141
- [3] Li N, Cai Q, Miao Q, et al. High-Throughput Metagenomics for Identification of Pathogens in the Clinical Setting [J]. Small Methods, 2021,5(1):2000792
- [4] 李兰娟.任红.传染病学[M].北京:人民卫生出版社,2018.142-150.
- [5] Watt G, Parola P. Scrub typhus and tropical rickettsioses [J]. Curr Opin Infect Dis, 2003, 16(5):429-436.
- [6] Luce-Fedrow A, Lehman ML, Kelly DJ, et al. A review of scrub typhus (orientia tsutsugamushi and related organisms): then, now, and tomorrow [J]. Trop Med Infect Dis, 2018, 3(1):5-8.
- [7] Tilak R, Kunte R. Scrub typhus strikes back : are we

ready [J]. *Med Armed Forces India* ,2019,75(1):8-17

[8] 中国医药生物技术协会生物诊断技术分会, 中国微生物学会人兽共患病病原学专业委员会. 恙虫病实验室检测规范专家共识 [J]. *中国医药生物技术* ,2023,18(1):87-93.

[9] 邓美云, 廖献彩, 蔡孙淑芳. 53 例恙虫病临床诊治分析 [J]. *海峡药学* ,2021,33(4):183-185.

[10] 张椰华. 恙虫病并发肝损害及血小板减少临床分析 [J]. *临床医学* ,2018,38(5):56-57.

[11] 施维, 梁艺, 刘航, 等. 血小板在评估多系统损害恙虫病病情中的价值 [J]. *广西医学* ,2016, 38 (3): 409-410.

[12] 陈兆宇, 曾琼, 魏丽玲, 等. 宏基因二代测序技术

辅助诊断恙虫病脑膜炎 1 例报告 [J]. *中风与神经疾病杂志* ,2022, 39 (6): 546-548.

[13] Varghese GM, Dayanand D ,Gunasekaran K, et al. Intravenous doxycycline, azithromycin , or both for severe scrub typhus [J]. *N Engl J Med* ,2023,388(9):792-803.

[14] 元洲, 李晓晨, 谢敏, 等. 恙虫病一例 [J]. *临床内科杂志* ,2016,33(4):261-262.

作者简介:

蔡秋香, (1986—), 女, 汉族, 云南省昆明市人, 本科, 寻甸县第一人民医院, 主管检验师, 恙虫病快速检测与预防。

通讯作者: 刘淑敏