



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

宏基因组学二代测序技术协助诊断Lemierre综合征1例报告

王思佳, 黄云川, 陈文安, 杜施霖

引用本文:

王思佳, 黄云川, 陈文安, 杜施霖. 宏基因组学二代测序技术协助诊断Lemierre综合征1例报告[J]. 中国临床医学, 2022, 29(1): 125-128.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210347>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

宏基因二代测序技术辅助诊断波氏假阿利什霉肺部感染1例报告

Pulmonary infection caused by *Pseudallescheria boydii* diagnosed by metagenomic next-generation sequencing: a case report

中国临床医学. 2020, 27(4): 572-574 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200975>

宏基因二代测序技术对脊柱感染病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in spinal infection

中国临床医学. 2020, 27(4): 567-571 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200987>

宏基因二代测序技术指导下的皮肤炭疽院内感染防控1例报告

Prevention and control of nosocomial infection of cutaneous anthrax under the guidance of metagenomic next-generation sequencing: a case report

中国临床医学. 2020, 27(4): 575-577 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201737>

宏基因二代测序技术对慢性肺曲霉病病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in chronic pulmonary aspergillosis

中国临床医学. 2020, 27(4): 563-566 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201183>

宏基因二代测序技术对非结核分枝杆菌感染病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in non-tuberculous mycobacteria infection

中国临床医学. 2020, 27(4): 559-562 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201289>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210347

· 病例报告 ·

宏基因组学二代测序技术协助诊断 Lemierre 综合征 1 例报告



王思佳, 黄云川, 陈文安, 杜施霖*

复旦大学附属中山医院急诊科, 上海 200032

引用本文 王思佳, 黄云川, 陈文安, 等. 宏基因组学二代测序技术协助诊断 Lemierre 综合征 1 例报告 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(1):125-128. WANG S J, HUANG Y C, CHEN W A, et al. Lemierre syndrome diagnosed with metagenomic next-generation sequencing technology: a case report [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(1):125-128.

[关键词] Lemierre 综合征; 坏死梭杆菌; 宏基因组学二代测序技术

[中图分类号] R 378.8 [文献标志码] B

Lemierre syndrome diagnosed with metagenomic next-generation sequencing technology: a case report

WANG Si-jia, HUANG Yun-chuan, CHEN Wen-an, DU Shi-lin*

Department of Emergency, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] Lemierre syndrome; *Fusobacterium necrophorum*; metagenomic next-generation sequencing

Lemierre 综合征 (Lemierre syndrome, LS) 是一种不常见但具有致死性的厌氧菌性脓毒症。其典型特征为近期口咽部感染史, 具有颈内静脉血栓形成的临床或影像学证据, 查血能检出厌氧性病原体, 特别是坏死梭杆菌^[1-2]。除原发口咽部感染灶外, LS 常累及肺部, 患者可出现肺部阴影^[2]。以往对于 LS 的病原学鉴定常依赖于细菌培养, 而细菌培养耗时长且阳性率低。本文报告 1 例通过宏基因组二代测序技术 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 协助诊断并明确病原体的 LS 患者的诊治经过。

1 病例资料

1.1 患者病史 患者男性, 33 岁, 平素体健, 自由职业者, 居住于城市楼房, 无不良嗜好, 无植物及动物饲养史。因“咽痛 10 d 后再发伴发热、气促 4 d”入院。患者于入院前 10 d 无明显诱因出现咽痛不适, 无发热、气促、咳嗽及胸痛, 当地诊所予头孢类抗生素及中成药口服治疗 3 d 后, 咽痛明显缓解, 后未续贯用药, 日常生活不受影响。入

院前 4 d 患者再次出现咽痛, 伴畏寒、寒战, 最高体温 38.7℃, 并逐渐出现胸闷、气促, 胸骨后及左上腹隐痛, 咳黄痰 (带有血丝)。因活动后气促逐渐加重, 静息下有气促表现, 入院前 1 d 于外院就诊。查血示白细胞 $15.94 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 88.3%、血小板 $85 \times 10^9/L$, 总胆红素/结合胆红素 28.5/15.9 $\mu\text{mol/L}$ 、碱性磷酸酶/ γ -谷氨酰转肽酶 213/241 U/L, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶正常, 肾功能正常; 胸部 CT 示两肺多发结节; 颈部超声见右颈部肿大淋巴结, 同时见右侧颈内静脉血栓形成。病情疑难, 给予对症处理后, 于 2020 年 11 月 5 日转诊复旦大学附属中山医院急诊 ICU 救治。

1.2 本院诊治经过

1.2.1 常规检查 入院时患者神志清晰、萎靡不振、呼吸急促、吞咽困难, 张口不受限。体温 39.0℃, 心率 128 次/min, 呼吸 45 次/min, 血压 138/90 mmHg, 指氧饱和度 92% (呼吸室内空气)。双侧颈部可触及数个肿大淋巴结, 最大约 1 cm×1.5 cm, 质软可活动。右扁桃体 II° 肿大,

[收稿日期] 2021-02-24 [接受日期] 2021-03-03

[作者简介] 王思佳, 博士, 住院医师. E-mail: wang.sijia@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990-692901, E-mail: du.shilin@zs-hospital.sh.cn

可及少量黄色脓点。双侧颈静脉未及明显显露,肝颈静脉回流征阴性,颈部及甲状腺区未及杂音。两肺呼吸音稍低,可闻及散在湿啰音。心脏各听诊区无杂音,腹部无异常表现,下肢不肿。肢端未见Osler结节、Janeway损害。

入院诊断为“重症社区获得性肺炎、低氧血症、右颈静脉血栓形成”,予头孢吡肟联合莫西沙星经验性抗感染治疗。入院第2日复查,血小板下降至 $25 \times 10^9/L$,C反应蛋白 $>90.0 \text{ mg/L}$,降钙素原 13.93 ng/mL ,白介素2受体 $3\ 679 \text{ U/mL}$;凝血酶原时间 14.0 s ,D-二聚体 4.67 mg/L ;动脉血氧分压 82.5 mmHg (鼻导管吸氧 8 L/min),二氧化碳分压 37.4 mmHg 。考虑患者肺内病灶进展、合并低氧血症及D-二聚体增高。进一步行CT肺动脉造影(CTPA)检查,未见肺动脉内栓子形成;同期行腹部CT、心脏超声检查,未见异常。血培养、痰培养、口咽拭子培养、其他病原学检查[肺炎支原体抗体、G试验、GM试验、隐球菌荚膜抗原、巨细胞病毒(CMV)、Epstein-Barr病毒(EBV)抗体及核酸、汉坦病毒抗体等]均阴性。自身免疫性疾病筛查:抗核抗体 $1:320$,狼疮抗凝物含量高,抗可溶性抗原(ENA)、抗中性粒细胞抗体(ANCA)、抗磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白1抗体均阴性;肿瘤筛查:甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、CA19-9、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞癌抗原(SCC)、前列腺特异性抗原(PSA)等

肿瘤标志物均阴性;血及尿M蛋白、血管紧张素转换酶、血IgG及IgG4水平均正常。复查颈静脉超声并完善颈部增强CT检查,证实右侧颈内静脉血栓形成(图1)。进一步行床旁快速血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)检测,结果示TAT达 31.86 ng/mL (参考值 $0 \sim 4.08 \text{ ng/mL}$),结合血小板及其他凝血功能指标,考虑患者有高凝倾向,予足量低分子肝素抗凝治疗;同时,因血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$,给予重组人白介素11升血小板治疗。

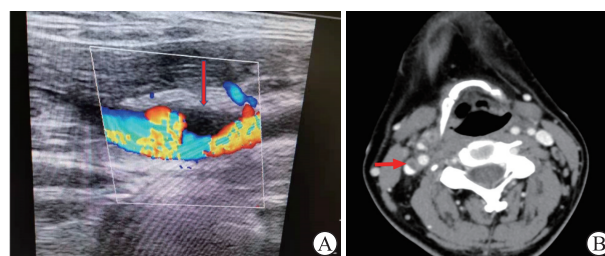


图1 右侧颈内静脉血栓形成

A:颈静脉超声;B:颈部增强CT。

1.2.2 mNGS检测 入院后第2天外送血液及痰液标本行mNGS检测。血液mNGS检出坏死梭杆菌(序列数152),未检出真菌、病毒或特殊病原体;痰液mNGS亦检测到坏死梭杆菌(序列数6 037),少量副流感嗜血杆菌与呼吸道常见微生物菌群(表1)。结合患者以咽部感染起病,迅速出现肺多发播散结节样病灶(部分见空洞形成,图2A)及合并颈内静脉血栓形成,确诊为LS。

表1 血液及痰液mNGS检测结果

标本类型	病原体	属名	序列数	种名	序列数
血液(入院时)	细菌(G一)	梭杆菌属	163	坏死梭杆菌	152
	真菌、病毒、寄生虫、其他特殊病原体未检出				
	疑似皮肤微生态菌群:人葡萄球菌、溶血葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、奥斯陆莫拉菌、日本马拉色菌				
痰液(入院时)	细菌(G一)	梭杆菌属	6 352	坏死梭杆菌	6 037
	细菌(G一)	嗜血杆菌属	36	副流感嗜血杆菌	33
	真菌	假丝酵母属	14	白色念珠菌	14
	病毒、寄生虫、其他特殊病原体未检出				
疑似人体呼吸道微生态菌群:产黑色素普氏菌、唾液普氏菌、副血链球菌、轻型链球菌、黏液罗氏菌、非典型韦荣球菌、小韦荣球菌、奇异劳特罗普菌、浅黄奈瑟菌、简明弯曲菌、粪便拟杆菌					
血液(入院1周)	细菌(G一)	梭杆菌属	10	坏死梭杆菌	9

1.2.3 治疗 坏死梭杆菌为严格厌氧菌,对碳青霉烯类及硝基咪唑类等抗生素敏感,因此抗感染方案更改为“美罗培南+奥硝唑”。患者咽痛、胸

闷、气促、咳痰、咯血症状逐渐改善,体温高峰逐日下降,入院1周后体温降至正常,肺内湿啰音消失,血炎症指标逐渐下降至正常范围;血液mNGS

仍可检出坏死梭杆菌,但序列数较前减少(表1);胸部CT示两肺结节较前略进展,双侧胸腔积液较前明显增多(图2B)。考虑患者临床病情好转、治疗有效,影像学示肺部炎症吸收相对滞后。

为明确胸腔积液性质并缓解症状,予以左侧胸腔积液穿刺引流,共引流出700 mL淡黄色清亮的渗出性积液,培养阴性。患者氧合情况明显改善,咳嗽、咳痰缓解,低氧血症逐渐纠正,停止氧疗。入院后3周胸部CT见肺部结节较前部分吸收,双侧胸腔积液较前减少(图2C);颈静脉超声提示右颈内静脉血栓形成后再通。住院期间复查示血小板迅速恢复,并进行性升高,最高至 $765 \times 10^9/L$,予阿司匹林抗血小板治疗。患者入院后3周出院,序贯给予口服抗生素及利伐沙班、阿司匹林抗凝、抗血小板治疗。

1.2.4 预后 患者出院后未再出现发热,无咳嗽、咳痰、胸闷、气急等不适。出院后2周随访,血小板下降至 $336 \times 10^9/L$,超声示右侧颈内静脉血流通畅、未见明显血栓形成,停用阿司匹林及利伐沙班治疗。出院后4周随访胸部CT,示两肺炎症整体明显改善,双侧胸腔积液吸收(图2D)。

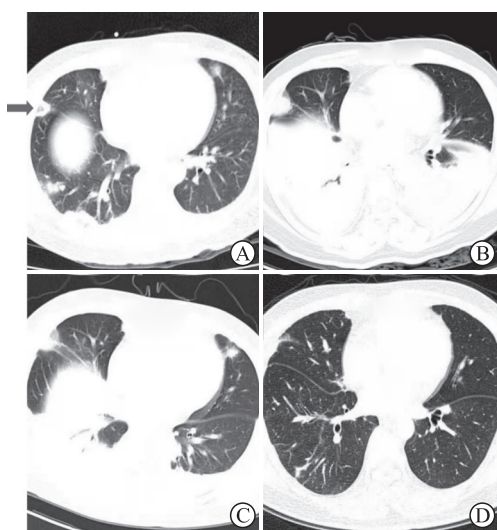


图2 该例LS患者胸部CT表现

A:入院当天,两肺多发结节,部分伴空洞形成倾向(箭头);B:入院后1周,新发双侧胸腔积液;C:入院后3周,积液部分吸收;D:出院后4周,肺部炎症明显好转,积液吸收。

2 讨论

2.1 LS发病情况 1936年,法国微生物学家

Lemierre在Lancet杂志上首次对以厌氧菌败血症、颈内静脉化脓性血栓性静脉炎、转移性脓肿形成特征的一组综合征进行描述,LS因此得名^[1]。LS是一种罕见疾病,多发生于儿童或健康的年轻人^[2]。Hagelskjaer Kristensen等^[2]报道,该病在丹麦14~24岁青年中的年发病率为每百万人14.4例,在丹麦总人群中年发病率为每百万人3.6例,总死亡率为9.0%。

除原发口咽部感染,LS患者可存在其他部位的转移性感染性病灶,常见肺部受累。LS患者肺部CT常见坏死的空洞病变,可能与化脓性血栓性静脉炎并发脓毒性肺栓塞相关^[3]。LS患者其他形式的肺部受累包括浸润、胸腔积液或脓胸、脓肿、气胸,也可能发生坏死性纵隔炎^[4]。本例患者肺部多发结节改变提示肺脓肿可能性大,并出现双侧胸腔积液。虽然CTPA未明确肺动脉栓塞征象,但有部分结节存在坏死空洞形成倾向。

2.2 LS致病菌及检测 LS致病菌以厌氧菌为主,其中以坏死梭杆菌最常见,其他包括梭状菌和梭状芽孢杆菌、厌氧链球菌等G⁻厌氧菌,还包括链球菌、克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等^[5-6]。此外,已有多例耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)引起LS的报道^[7-8]。病原学鉴定对于指导抗生素的应用具有重要意义,但是传统病原学培养阳性率较低,且耗时较长。本例患者血、痰、咽拭子常规培养均未获得明确病原学结果,系通过病原学mNGS证实存在坏死梭杆菌的血流感染,同时痰液mNGS检测到坏死梭杆菌,从而明确病原学诊断。mNGS作为一种不需培养的新型技术,可以深入、快速地鉴定感染病原体,相比传统培养方法有更高灵敏度的同时又与“精准诊疗”的理念相契合^[9]。尽管目前mNGS检测手段尚无法获得可靠的药敏信息,其仍应作为传统病原学检测的重要补充,尤其对此类危重、疑难的社区获得性感染性病例意义更为显著。

2.3 LS治疗 根据LS的常见病原菌构成,经验性治疗药物通常包括 β -内酰胺类抗生素(青霉素、碳青霉烯类及头孢西丁)、硝基咪唑类抗生素、克林霉素等。推荐两类抗生素联用,以充分覆盖厌氧菌,同时兼顾部分致病或合并感染的G⁻杆菌及

链球菌。目前的病例报道中多采用 β -内酰胺类抗生素；部分坏死梭杆菌可产生 β -内酰胺酶，推荐使用加入酶抑制剂的青霉素类；初始经验性应用碳青霉烯类药物的案例也不少见^[11]。坏死梭杆菌对喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素天然耐药，对大环内酯类、四环素类敏感性差，故应避免使用^[10]。LS患者抗生素应用疗程需要根据临床严重程度决定，目前文献中平均抗生素应用时间达4周^[11]，部分重症患者连续应用8~12周^[11]。钟南山院士团队^[10]建议对LS患者静脉应用抗生素2~3周，症状改善后序贯口服抗生素4周。

目前对LS患者是否使用抗凝药物以及抗凝药物的使用疗程尚存在争议。以往报道^[11-12]中，抗凝药物应用于LS患者的比例为21%~64%，而大多数未使用抗凝药物的患者也取得了良好预后。建议根据患者的病情决定是否进行抗凝治疗及给出个体化方案，例如：患者出现颅内血栓性静脉炎时，由于其严重性远高于颈内静脉血栓，可能需要积极抗凝治疗。此外，近年来关于脓毒症与凝血系统相互关系的研究^[13]认为，早期使用抗凝剂有助于预防脓毒症导致的DIC的发生。本例患者早期使用抗凝药物治疗，后期因血小板计数过高叠加抗血小板治疗，无出血事件发生，颈静脉血栓部位血管再通，预后良好。因此，不同病例可根据患者的血小板计数、凝血酶原时间、D-二聚体及新型凝血标志物等凝血指标给出综合抗凝决策。

综上所述，LS是一类少见、具有致死性、通常由厌氧菌感染引起的脓毒血症。以往对其病原学的鉴定主要依赖于细菌培养，本病例报告提示应将mNGS技术作为其重要补充，以更高效地获得病原学信息，进而实现早期精准诊疗的目的。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] LEMIERRE A. On certain septicemia due to anaerobic organisms[J]. Lancet, 1936, 227: 701-703.
- [2] HAGELSKJAER KRISTENSEN L, PRAG J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey[J]. Eur

- J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(9): 779-789.
- [3] SINAVE C P, HARDY G J, FARDY P W. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection[J]. Medicine (Baltimore), 1989, 68(2): 85-94.
- [4] CHIRINOS J A, LICHTSTEIN D M, GARCIA J, et al. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2002, 81(6): 458-465.
- [5] MORETTI M, DE GEYTER D, GOETHAL L, et al. Lemierre's syndrome in adulthood, a case report and systematic review[J]. Acta Clin Belg, 2020, 76(10): 1-11.
- [6] SYED M I, BARING D, MURRAY C. In reference to Lemierre's syndrome: a systematic review[J]. Laryngoscope, 2010, 120(1): 215; author reply 216.
- [7] BENTLEY T P, BRENNAN D F. Lemierre's syndrome: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) finds a new home[J]. J Emerg Med, 2009, 37(2): 131-134.
- [8] ZAMORA GONZALEZ R A, SARRIA J C, CHRISTIANS N A, et al. Lemierre's syndrome due to methicillin-resistant *staphylococcus aureus* [J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2019, 7: 2324709619890967.
- [9] 林佳冰, 高晓东, 胡必杰, 等. 宏基因组二代测序技术对医院传染性疾病防控的价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 554-558. LIN J B, GAO X D, HU B J, et al. Value of metagenomic next-generation sequencing in prevention and control of nosocomial infectious diseases[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(4): 554-558.
- [10] 何慕芝, 蔡 闯, 钟南山. Lemierre综合征[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(11): 688-691. HE M Z, CAI C, ZHONG N S. Lemierre syndrome[J]. International Journal of Respiration, 2009, 29(11): 688-691.
- [11] JOHANNESSEN K M, BODTGER U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management[J]. Infect Drug Resist, 2016, 9: 221-227.
- [12] RIORDAN T, WILSON M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa[J]. Postgrad Med J, 2004, 80(944): 328-334.
- [13] HAYAKAWA M, SAITO S, UCHINO S, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013[J]. J Intensive Care, 2016, 4: 44.

[本文编辑] 姬静芳