

9 例重症鹦鹉热衣原体肺炎的临床特点及诊治分析

林 潇¹, 周 梦², 姚秀娟³, 李鸿茹³, 陈愉生³

摘要: **目的** 探讨重症鹦鹉热衣原体肺炎患者的临床特点及宏基因组二代测序(mNGS)在其病原学诊断中的应用。**方法** 收集 2019 年 11 月—2021 年 2 月住院的重症鹦鹉热衣原体肺炎患者 9 例,男性 5 例,女性 4 例,年龄中位数 67 岁。回顾性分析患者的病历资料,描述其临床表现、实验室检查、影像学特点、mNGS 病原学结果及治疗过程。**结果** 9 例中,4 例发病前接触过鸟类或禽类。临床表现主要为高热、咳嗽、呼吸困难、乏力、肌肉酸痛;白细胞计数正常或轻度升高,中性粒细胞比例和降钙素原明显升高,部分患者出现肝、肾功能异常;胸部 CT 检查主要表现为单侧或双侧肺叶斑片状实变影。所有患者均进行 mNGS 检测,均检出鹦鹉热衣原体核酸序列,予多西环素单药或联用莫西沙星为基础的治疗,均痊愈。**结论** 鹦鹉热衣原体肺炎发病率低,但病情危重,对疑似病例应尽早完善 mNGS 检测,及时启动以四环素类药物为基础的治疗方案。

关键词: 鹦鹉热衣原体;重症肺炎;宏基因组二代测序

文献标志码: A **文章编号:** 1672-4194(2021)06-0531-04

鹦鹉热是一种由鹦鹉热衣原体引起的人畜共患病,由鸟类传染给人类,主要表现为社区获得性肺炎。一项荟萃分析结果显示,鹦鹉热衣原体仅占社区获得性肺炎病原体的 1%^[1]。因发病率低,临床医师对该病的认识度不够,加之临床表现不典型,早期诊断困难,病情进展迅速,极易发展为重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征,甚至多器官功能衰竭。宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)是一种新的精准医学诊断技术,通过序列比对,可快速、准确地鉴定出不同病原微生物,已越来越多地被用于感染性疾病的诊断^[2]。现回顾性分析 2019 年 11 月—2021 年 2 月笔者医院收治的 9 例经 mNGS 确诊的重症鹦鹉热衣原体肺炎患者的临床资料,探讨该病的临床特点和诊治策略,报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 9 例中,男性 5 例,女性 4 例,年龄中位数 67 岁(50~69 岁)。患者均符合 2019 年美国胸科学会和传染病学会制订的《成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中重症肺炎的诊断标准^[3],并且采用 mNGS 技术对痰、肺泡灌洗液或外周血标本进行测序,检测出鹦鹉热衣原体基因序列。本研究经笔者医院伦理委员会批准(K2019-10-015)。

1.2 方法

1.2.1 收集病历资料 包括患者的性别、年龄、接触史、临床表现、实验室和影像学检查、治疗方案和转归等。

1.2.2 mNGS 检测方法 采集患者外周血或呼吸道标本(痰或肺泡灌洗液)。外周血标本室温静置 3~5 min,于 4℃下 4 000 r/min 离心 10 min,痰或肺泡灌洗液中加入 1 g 直径为 0.5 mm 的玻璃珠,混合震荡 30 min 后置于 -20℃保存,采用 TIANamp Micro DNA Kit(北京天根生物技术有限公司)试剂盒进行核酸提取。通过 PCR 扩增构建 DNA 文库,使用 Agilent 2100 Bioanalyzer 对文库插入片段的长度进行质控分析,应用 Qubit dsDNA HS Assay Kit(美国赛默飞世尔科技公司)质控 DNA 文库浓度,经环化形成单链环形结构。环化后的文库经滚环复制生成 DNB 纳米球。将制备好的 DNB 纳米球加载到测序芯片,使用 BGISEQ-50 进行测序,去除低质量的序列,通过 BWA (BWA: <http://bio-bwa.sourceforge.net/>) 比对,去除高质量数据中人类参考基因组序列的数据,余下数据进一步去除低复杂度序列后,与专用细菌、真菌、病毒、寄生虫等 4 个微生物大数据库进行比对,获得能够匹配到某种病原体的序列数。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现 9 例患者均无糖尿病、恶性肿瘤、免疫功能缺陷等疾病,发病前均未使用糖皮质激素、化疗药物、免疫抑制剂。4 例曾直接接触鸟类或禽类,余 5 例无明确接触史。所有患者均伴

收稿日期: 2021-08-01

基金项目: 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2017ZX10103004); 福建省自然科学基金项目(2019J01178)

作者单位: 福建医科大学 省立临床医学院,福建省立医院,福州 350001 1. 老年科;2. 风湿免疫科;3. 呼吸与危重症医学科

作者简介: 林 潇,男,主治医师,医学硕士

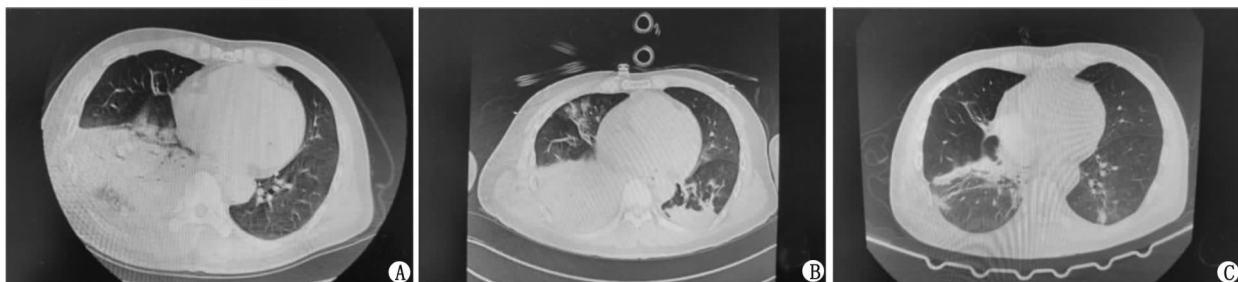
通信作者: 陈愉生. Email: cysktz@163.com

有高热、咳嗽,体温高峰 39~40 ℃,乏力、肌肉酸痛 6例,呼吸困难、胸闷 5例,恶心、呃逆 3例,腹泻 2例,神志改变 2例。

2.2 实验室检查 患者外周血白细胞计数轻度升高 5例;所有患者中性粒细胞比例、降钙素原、D-二聚体、乳酸脱氢酶均有不同程度升高;肝功能指标(丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶)均有不

同程度异常;肾功能(尿素氮、肌酐)损害 2例;氧合指数均低于 250 mmHg(1 mmHg=133.3 Pa)。

2.3 胸部 CT 检查 患者入院时胸部 CT 检查表现为单侧或双侧肺叶斑片状实变影,边界模糊,部分可见支气管充气征,部分呈磨玻璃样阴影,可伴有单侧或双侧少量胸腔积液。经过治疗后,绝大部分患者复查胸部 CT 示肺部实变影逐渐吸收(图 1)。



A:入院第 1 天,右下肺片状实变影,内可见支气管充气征;B:入院第 9 天,仍见右下肺片状实变影,伴左下肺新增片状密度增高影;C:入院第 20 天,经治疗后,双肺实变影吸收,遗留少许纤维条索影。

图 1 典型病例的胸部 CT 变化情况

Fig. 1 A patient's typical chest CT changes

2.4 mNGS 检测结果 患者均进行 mNGS 检测,采集肺泡灌洗液 8 例、痰液 1 例、外周血 1 例,送检病原微生物二代测序,结果均检出鸚鵡热衣原体核酸序列。

2.5 治疗及结局 患者确诊后,1 例启动以多西环素单药为基础的治疗,余 8 例采用以多西环素联合莫西沙星为基础的治疗方案。4 例患者接受气管插管机械通气,5 例接受经鼻高流量加温加湿给氧。所有患者治疗后均好转出院,住院时间中位数为 14 d(7~21 d)。

3 讨论

鸚鵡热衣原体是一种革兰染色阴性、专性细胞内寄生的病原体,共 10 个基因型,其中 A 和 E 型可感染人类^[4]。主要通过吸入感染鸟类或禽类的鼻腔分泌物气溶胶,或处理粪便、羽毛时吸入粉尘,而发生人畜传染。尽管与鸟类或禽类接触是发生该病的主要危险因素,但也有部分患者无直接接触鸟或家禽史^[5]。本研究 9 例中仅 4 例有直接接触史,其余患者不排除间接环境暴露的可能,如吸入空气中的鸟粪或干燥分泌物中的病原体而染病。所有患者发病前无免疫功能低下,提示该病在人群中较为易感。文献报道,鸚鵡热衣原体肺炎主要表现为流感样症状,如发热、寒战、咳嗽、乏力、头痛、肌肉酸痛、呼吸困难,部分患者有胃肠道症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻^[1,5-7]。本研究大部分患者临床表现与上述

症状一致。

文献报道,大多数患者白细胞数正常或轻度升高,以中性粒细胞比例升高为主^[8]。本研究结果与之一致。9 例患者降钙素原均有所升高,部分患者明显升高,考虑与重症肺炎患者全身炎症反应活跃有关。当鸚鵡热衣原体经呼吸道吸入后,在肝、脾、巨噬细胞系统内增殖,再经血行播散累及肺外其他器官,如肝功能异常^[9]、心肌炎^[10]、心内膜炎^[11]、中枢神经系统感染^[12]等。本研究大部分患者实验室检查显示肝功能异常,部分合并肾功能异常,提示该病容易并发肺外器官功能损害,故临床上救治鸚鵡热衣原体肺炎时,应注意对其他脏器的检查和治疗。

鸚鵡热衣原体肺炎的胸部影像学表现并不具有特异性,结合文献报道^[8,13-14],总结该病的影像特点:(1)病变累及单侧肺叶居多,病情加重也可累及双侧肺叶。(2)主要表现为实变影,呈现自肺门向外放射的扇形,或胸膜下楔形斑片影,其内可见支气管充气征,部分病变区域为实变结节与磨玻璃影。(3)患侧胸膜受累,可见单侧或双侧胸腔少量积液。(4)治疗后,肺部实变影逐渐吸收甚至消失,部分可遗留少许纤维条索影。

在开展 mNGS 检测技术前,鸚鵡热衣原体肺炎的诊断较为困难,主要依靠病原体分离培养或血清学试验,包括:(1)呼吸道病原体培养阳性;(2)补体融合试验或微量免疫荧光法检测间隔 2 周采集的双份血清样本抗体滴度升高 4 倍以上;(3)微量免疫荧

光法检测 IgM 抗体滴度 $\geq 1:16^{[15]}$ 。鹦鹉热衣原体培养耗时,检出率低,且具有高度传染性,需要在 P3 实验室进行^[5],临床难以开展。血清学检测需要发病急性期和恢复期双份血清样本,通常为回顾性诊断^[16],并且衣原体属不同种类间存在血清学交叉反应^[15],故检测结果难以鉴定衣原体种类。尽管目前聚合酶链式反应提高了检测的灵敏度,缩短了检测时间,但仅在发病急性期较为敏感^[17],且该技术在大多数医院并未开展使用。近年来,mNGS 技术的使用为不明原因感染患者的病原学诊断提供了新的检测手段,该技术能对临床样本中的所有核酸序列进行高通量测序,从而全面、精确地检测出各种病原体,特别对于新发未知病原体、罕见病原体、跨物种传播的病原微生物感染的检测具有重要价值,同时也弥补了传统病原学检测耗时长、阳性率低等不足。由于既往 mNGS 检测未发现鹦鹉热衣原体作为污染菌或背景菌出现^[18],故即使检测出的核酸序列较少,仍可认为是致病菌。本研究通过 mNGS 检测到标本中含有鹦鹉热衣原体核酸序列,结合临床表现及相关检查,可明确诊断为鹦鹉热衣原体肺炎。

治疗本病的推荐药物包括四环素类、大环内酯类和喹诺酮类抗生素^[19],首选四环素类^[5]。抗生素主要通过和细胞内的 16S rRNA 结合,干扰 mRNA 到蛋白质的翻译过程^[20],从而达到抗菌目的。本研究采用以多西环素单药或多西环素联合莫西沙星为基础的治疗方案,患者均痊愈出院。

综上所述,鹦鹉热衣原体肺炎发病率低,误诊率高,病情重。mNGS 检测可快速明确病原体种类,为精准化治疗决策的选择提供依据。患者如有接触鸟类或家禽等流行病学,持续高热、气促,白细胞计数正常或轻度升高,合并多脏器功能损害,胸部 CT 显示大片状肺部实变影,需高度警惕非典型病原体感染的可能,临床医师应尽早完善 mNGS 检测以明确病因,及时启动针对性抗感染治疗。

参考文献:

- [1] Hogerwerf L, de Gier B, Baan B, et al. *Chlamydia psittaci* (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Epidemiol Infect*, 2017,145(15):3096-3105.
- [2] Forbes J D, Knox N C, Peterson C L, et al. Highlighting clinical metagenomics for enhanced diagnostic decision making: A step towards wider implementation[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2018,16:108-120.
- [3] Metlay J P, Waterer G W, Long A C, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: An official clinical practice guideline of the American Thoracic society and Infectious Diseases Society of America[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019,200(7):e45-e67.
- [4] Radomski N, Eienkel R, Müller A, et al. Chlamydia-host cell interaction not only from a bird's eye view: Some lessons from *Chlamydia psittaci*[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(21): 3920-3940.
- [5] Balsamo G, Macted A M, Midla J W, et al. Compendium of measures to control *Chlamydia psittaci* infection among humans (Psittacosis) and pet birds (Avian Chlamydiosis), 2017[J]. *J Avian Med Surg*, 2017,31(3):262-282.
- [6] Branley J M, Weston K M, England J, et al. Clinical features of endemic community-acquired psittacosis[J]. *New Microbes New Infect*, 2014,2(1):7-12.
- [7] Homma T, Yamaguchi T, Komatsu N, et al. A case of acute psittacosis with severe abdominal pain[J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(4):547-549.
- [8] Chen X, Cao K, Wei Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of severe pneumonias caused by *Chlamydia psittaci*[J]. *Infection*, 2020,48(4): 535-542.
- [9] Samra Z, Pik A, Guidetti-Sharon A, et al. Hepatitis in a family infected by *Chlamydia psittaci*[J]. *J R Soc Med*, 1991, 84(6): 347-348.
- [10] Schinkel A F, Bax J J, van der Wall E E, et al. Echocardiographic follow-up of *Chlamydia psittaci* myocarditis [J]. *Chest*, 2000, 117(4): 1203-1205.
- [11] Birkhead J S, Apostolov K. Endocarditis caused by a psittacosis agent[J]. *Br Heart J*, 1974, 36(7): 728-731.
- [12] Hughes P, Chidley K, Cowie J. Neurological complications in psittacosis: A case report and literature review[J]. *Respir Med*, 1995, 89(9): 637-638.
- [13] 汪 洋,鲁厚清,邵仁德,等. 鹦鹉热衣原体感染肺炎患者的临床特征分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(11): 1388-1390.
- [14] 史兰萍,李 阳. 鹦鹉热衣原体重症肺炎 1 例[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019,19(3):309-311.
- [15] Beeckman D S, Vanrompay D C. Zoonotic *Chlamydia psittaci* infections from a clinical perspective[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(1): 11-17.
- [16] Tuuminen T, Palomäki P, Paavonen J. The use of serologic tests for the diagnosis of chlamydial infections[J]. *J Microbiol Methods*, 2000, 42(3): 265-279.
- [17] Nieuwenhuizen A A, Dijkstra F, Notermans D W, et al. Laboratory methods for case finding in human psittacosis outbreaks: A systematic review[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 442.
- [18] 骆 煜,金玉婷,马玉燕,等. 5 例鹦鹉热衣原体肺炎的诊断及临床特点[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020,30(22):3394-3398.
- [19] Kohlhoff S A, Hammerschlag M R. Treatment of chlamydial infections: 2014 update [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015,16(2): 205-212.
- [20] Drysdale M J, Lentzen G, Matassova N, et al. RNA as a drug target[J]. *Prog Med Chem*, 2002,39:73-119.

Analysis of Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment of 9 Cases Severe Pneumonia Infected by *Chlamydia psittaci*

LIN Xiao¹, ZHOU Meng², YAO Xiujuan³, LI Hongru³, CHEN Yusheng³

1. Department of Geriatric Medicine, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China;

2. Department of Rheumatology and Immunology, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China;

3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

ABSTRACT: **Objective** To explore the clinical characteristics of patients with severe pneumonia infected by *Chlamydia psittaci* and the application of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in pathogenic diagnosis. **Methods** 9 patients with severe *Chlamydia psittaci* pneumonia hospitalized in Fujian Provincial Hospital from November 2019 to February 2021 were enrolled, including 5 males, 4 females, with a median age of 67 years. Their medical records were retrospectively analyzed, and their clinical manifestations, laboratory tests, imaging characteristics, mNGS etiology results and treatment process were described. **Results** Among 9 patients, four had contacted with birds or poultry before the onset of disease. Clinical manifestations were mainly high fever, cough, dyspnea, fatigue and myalgia. The white blood cell count of patients were normal or slightly increased, while the neutrophil proportion and procalcitonin were significantly increased. Some patients had abnormal hepatic functions and renal functions. The main feature of chest CT scan was pathy consolidation of unilateral or bilateral lobes. All patients were tested for mNGS, and the nucleic acid sequence of *Chlamydia psittaci* were detected. Treatments based on doxycycline monotherapy or doxycycline plus moxifloxacin were initiated, and all patients recovered. **Conclusion** *Chlamydia psittaci* pneumonia has a low incidence and is critically ill. mNGS testing should be conducted for suspected cases as soon as possible, and tetracycline-based treatment programs should be initiated in time.

KEY WORDS: *Chlamydia psittaci*; severe pneumonia; metagenomic next-generation sequencing

(编辑:何佳凤)

欢迎订阅 《福建医科大学学报》

双月刊 CN 35-1192/R 邮发代号 34-66