

论著 · 临床研究

靶向二代测序技术早期诊断鹦鹉热衣原体重症肺炎 1 例并文献复习

王 栋,李 炼,颜新生[△]

(武汉亚心总医院/武汉科技大学附属武汉亚心总医院医学检验科,湖北 武汉 430056)

[摘 要] 2023 年 2 月该院呼吸与危重症医学科收治 1 例运用靶向二代测序(tNGS)技术确诊的鹦鹉热衣原体重症肺炎患者,其因畏寒、发热伴头痛 7 d 伴胸闷、喘气 2 d 入院,初步诊断考虑重症肺炎、急性呼吸衰竭。对患者进行全面的实验室和影像学检查后,重症肺炎病因仍未查明。运用 tNGS 技术对患者肺泡灌洗液样本检出鹦鹉热衣原体(序列数 757),从入院至确诊时间仅 3 d。确定病原体后及时调整抗菌药物,采用莫西沙星治疗获得良好疗效。鹦鹉热衣原体感染可导致人类重症肺炎及急性呼吸衰竭,因其临床表现无特异性及传统病原学检测方法的局限性,导致早期诊断具有挑战性和治疗不及时。tNGS 技术作为一种快速、准确、经济的病原微生物诊断方法,对早期诊断感染病原体不明的重症肺炎具有重要价值。

[关键词] 鹦鹉热衣原体; 危重病; 肺炎; 靶向二代测序; 早期诊断; 病例报告
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.018 **中图法分类号:**R563.1;R374+.2
文章编号:1009-5519(2025)03-0653-04 **文献标识码:**A

Early diagnosis of chlamydia psittaci severe pneumonia by targeted next-generation sequencing technology: a case report and literature review

WANG Dong, LI Lian, YAN Xinsheng[△]

(Department of Medical Laboratory, Wuhan Asia General Hospital/Wuhan Asia General Hospital
Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430056, China)

[Abstract] In February 2023, a patient with severe chlamydia psittaci pneumonia diagnosed by targeted next-generation sequencing (tNGS) was admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the hospital. He was admitted to the hospital due to chills, fever, headache for seven days, chest tightness and wheezing for two days. The initial diagnosis was considered severe pneumonia and acute respiratory failure. The cause of severe pneumonia has not been identified after comprehensive laboratory and imaging examinations. The tNGS technique was used to detect Chlamydia psittaci (757 sequences) in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients, and the time from admission to diagnosis was only three days. After the pathogen was determined, the antibacterial drugs were adjusted in time, and moxifloxacin was used to obtain good curative effect. Chlamydia psittaci infection can lead to severe pneumonia and acute respiratory failure in humans. Due to the non-specific clinical manifestations and the limitations of traditional etiological detection methods, early diagnosis is challenging and treatment is not timely. As a rapid, accurate and economical diagnostic method for pathogenic microorganisms, tNGS technology is of great value in the early diagnosis of severe pneumonia with unknown pathogens.

[Key words] Chlamydia psittaci; Critical illness; Pneumonia; Targeted next-generation sequencing; Early diagnosis; Case report

鹦鹉热是一种由专性、细胞内革兰阴性细菌鹦鹉热衣原体引起的传染病,可导致社区获得性肺炎(CAP),甚至引起人类重症肺炎及呼吸窘迫综合征^[1]。主要的危险因素为接触鸟类,通过直接接触受感染的鸟类或通过吸入这些鸟类的粪便、尿液、呼吸

道、眼睛分泌物中的气溶胶病原体而导致人类患病^[2]。由于疾病进展迅速,早期诊治对改善患者预后至关重要。然而,其临床表现无特异性,早期诊断具有挑战性。鹦鹉热衣原体传统的病原检测方法主要为聚合酶链反应(PCR)和血清学检测,但这 2 种方法

作者简介:王栋(1989—),硕士研究生,副主任技师,主要从事临床分子诊断与感染相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: whyxzyyxs@163.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1204.018\(2025-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1204.018(2025-02-21))

的灵敏度和特异度均有其局限性^[3]。已有多项研究探讨了宏基因组二代测序(mNGS)技术在鹦鹉热衣原体感染鉴定中的应用,均表现出良好的检测效能^[4-6]。目前,与 mNGS 比较,靶向二代测序(tNGS)技术作为一种更快速、更经济、更准确的病原体核酸检测方法,逐渐用于临床。然而,关于 tNGS 技术用于鹦鹉热衣原体重症肺炎病原诊断的文献报道很少见。现将本院呼吸与危重症医学科运用 tNGS 技术早期辅助诊断 1 例鹦鹉热衣原体重症肺炎病例报道如下,以期为此类感染的病原学诊断提供参考依据。

1 临床资料

患者,男,63 岁。因畏寒、发热伴头痛 7 d 伴胸闷、喘气 2 d 于 2023 年 2 月 1 日收入本院呼吸与危重症医学科。患者自 2023 年 1 月 25 日受凉后出现畏寒、发热伴头痛难忍,头痛部位主要为双侧颞部至耳周,呈阵发性闪电样疼痛,自服姜汤和银翘片无好转。2023 年 1 月 28 日来本院急诊,颅脑 CT 平扫未见明显异常,白细胞(WBC)8.82×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分率(NEUT%)75.40%(升高),口服盐酸氟桂利嗪胶囊无缓解,逐渐出现胸闷、喘气等。2023 年 1 月 30 日再次来本院急诊就医,测体温 37.6℃,肺部 CT 检查提示右肺下叶感染伴部分实变。见图 1。WBC 7.40×10⁹ L⁻¹,NEUT% 83.60%(升高),C 反应蛋白(CRP)187.20 mg/L(升高),血清淀粉样蛋白 A(SAA)450.34 mg/L(升高),肾小球滤过率 63 mL/min(降低),血清尿素 10.08 mmol/L(升高),清蛋白 37.3 g/L(降低),给予头孢他啶联合莫西沙星抗感染及对症支持治疗。2023 年 2 月 1 日凌晨 2:00 患者突发胸闷、喘气加重,在急诊科持续予以氧气吸入,氧饱和度降低 84%,给予无创呼吸机辅助呼吸,氧饱和度升至 99%,给予地塞米松抗炎及补液处理。患者既往有糖尿病史。入院查体:体温 36.9℃,脉搏 86 次/分,呼吸频率 30 次/分,血压 149/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),脉搏血氧饱和度(SpO₂)91%(面罩给氧 5 L/min),神志清楚,呼吸急促,颈软,颈静脉无怒张。入院初步诊断考虑为重症肺炎、急性呼吸衰竭,给予莫西沙星 0.4 g 每 24 小时 1 次联合哌拉西林他唑巴坦 3.375 g 每 8 小时 1 次抗感染治疗。2023 年 2 月 1 日 15:20 患者诉憋闷不适,SpO₂ 最低至 87%,给予经鼻高流量氧疗,氧气分数(FIO₂)100%,氧流速 50 L/min,SpO₂ 逐渐升至 93%以上,患者诉憋闷明显缓解。2023 年 2 月 2 日患者持续无创呼吸机辅助通气,FIO₂ 60%,体温最高 37.5℃,未见明显咳嗽、咳痰等,胸闷较前明显缓解,无胸痛、喘气等不适。实验室检查:WBC 8.01×10⁹ L⁻¹,NEUT% 95.00%(升高),CRP 210.55 mg/L(升高),SAA 474.26 mg/L(升高),红细胞沉降率(ESR)

88 mm/h(升高),血浆乳酸(Lac)2.50 mmol/L(升高),降钙素原(PCT)3.854 ng/mL(升高),白细胞介素 6(IL-6)61.9 pg/mL(升高),肺炎支原体免疫球蛋白 G 170.00 AU/mL(升高),肺炎衣原体免疫球蛋白 G 152.00 AU/mL(升高),肾功能、心肌标志物均正常,清蛋白 29.3 g/L(降低),血浆 D-二聚体 1.49 mg/L(升高),血气 pH 7.405,二氧化碳分压(PCO₂)38.6 mm Hg,氧分压(PO₂)58.6 mm Hg(降低),动脉血氧饱和度(SaO₂)92.6%(降低),Lac 2.03 mmol/L(升高)。2023 年 2 月 3 日行支气管肺泡灌洗术送检肺泡灌洗液进行细菌及真菌培养、找抗酸杆菌、结核分枝杆菌及利福平耐药基因检测、曲霉菌半乳甘露聚糖检测、tNGS 等。2023 年 2 月 4 日肺泡灌洗液样本 tNGS 技术检测结果提示鹦鹉热衣原体(序列数 757)。追问病史,患者无鸟类和鹦鹉接触史。患者病原体明确为鹦鹉热衣原体感染,调整抗生素为莫西沙星。2023 年 2 月 7 日患者交替使用无创呼吸机辅助通气及经鼻高流量氧疗,FIO₂ 60%,SpO₂ 可维持在 93%~99%,未再出现畏寒、发热、胸闷、喘气等不适,感染指标较前进一步降低,治疗有效。复查血气 pH 7.405,PCO₂ 43.8 mm Hg,PO₂ 96.3 mm Hg,SaO₂ 98.6%,Lac 1.33 mmol/L。患者除 tNGS 技术检出病原体外,其他病原学检查均未见异常。2023 年 2 月 10 日复查肺部 CT 提示双肺散在感染伴部分实变,右肺下叶实变范围较前缩小。见图 2。



注:右肺下叶感染伴部分实变。

图 1 2023 年 1 月 30 日胸部 CT 检查



注:双肺散在感染伴部分实变,右肺下叶实变范围较前缩小。

图 2 2023 年 2 月 10 日胸部 CT 检查

2023 年 2 月 11 日复查 FIO₂ 33%,血气 pH 7.349,PCO₂ 47.9 mm Hg,PO₂ 106.9 mm Hg,SaO₂

99.1%, Lac 1.42 mmol/L; 患者无畏寒、发热、咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、喘气等, 未吸氧状态下 SpO₂ 可维持在 90% 以上, 炎症指标恢复正常, 病情明显好转和稳定, 即予出院。嘱患者出院后继续口服莫西沙星 1 周。综合患者 tNGS 技术检测结果及临床诊疗经过可确诊为鹦鹉热衣原体感染导致的重症肺炎。

2 讨论

根据全球疾病负担合作组织报道, 2019 年在全球范围内有近 6 亿的肺炎和其他下呼吸道感染患者, 并造成 250 万人死亡^[7]。CAP 常因病原学诊断延误或无法确诊, 经验性抗感染治疗易发生抗菌药物不合理使用或滥用而产生耐药^[8]。近年来, CAP 感染病原体分布发生了变化, 一些不典型病原体逐渐增多。由于病原体检测手段的限制, 鹦鹉热衣原体是引起严重 CAP 最常被误诊的病原体之一^[9]。早期诊断对治疗鹦鹉热肺炎患者至关重要, 可通过及时地调整治疗药物获得良好的预后。

本例患者出现发热、头痛、乏力等症状, 且无缓解后出现胸闷、喘气、低氧血症和呼吸困难, 与由病毒、真菌等病原体引起的 CAP 类似。由于鹦鹉热症状多样且不典型, 与其他非典型病原体比较, 其发病率被大大低估^[10]。本例患者入院时 CRP、SAA、ESR、NEUT%、PCT、IL-6 水平均明显升高, WBC 正常。然而, 其他病原体导致的重症肺炎也会出现上述炎症指标变化。因此, 上述炎症指标对鹦鹉热衣原体肺炎诊断价值不大。在影像学方面。本例患者胸部 CT 检查无特异性, 主要表现为右肺下叶感染伴部分实变。

在病原学检查方面, 传统实验室方法有其局限性。鹦鹉热衣原体普通细菌培养检出率低, 且耗时, 对实验室生物安全等级要求高, 无法常规开展; 血清学检测早期诊断价值低, 适合回顾性诊断; 实时 PCR 曾被认为是检测鹦鹉热的“金标准”, 但仅在急性期敏感性高^[11-12]。临床实践表明, 能同时检测多种病原体的 mNGS 在临床诊断中越来越受欢迎, 有学者建议, 如呼吸道感染患者在 3 d 内常规实验室检查无法明确病原体, 且经验性抗感染治疗无效则留取呼吸道标本进行 mNGS 检测^[13-14]。近年来, 确诊和报告的鹦鹉热肺炎有所增加, 可能得益于 mNGS 技术在临床中得到越来越多的应用^[15]。然而, mNGS 技术价格昂贵、报告时间偏长, 并不是所有患者均能负担, 往往作为临床疑难病例的补充选择。

tNGS 技术是将超多重 PCR 与高通量测序技术相结合, 对样品中的核酸进行多重 PCR 扩增, 再对这些扩增产物进行高通量测序分析的检测技术^[16]。与 mNGS 比较, tNGS 检测时间明显缩短, 检测成本仅为 mNGS 的 1/4 甚至更低, DNA、RNA 双过程检测可在一次实验中进行, 受先前抗菌药物暴露的影响较小,

在诊断少见、非典型病原体方面具有优势, 还可同时实现对合并感染病原体的鉴定^[17-18]。tNGS 技术在本例患者明确感染病原体方面发挥了重要作用, 最终通过针对性抗感染治疗后患者症状得到明显改善, 影像学检查显示大部分感染灶被吸收。今后 tNGS 技术可作为诊断疑似鹦鹉热衣原体肺炎的一种经济、快速、准确、有效的方法。DAI 等^[19]报道了应用 mNGS 诊断 6 例鹦鹉热患者的入院至诊断时间为 5~11 d (中位 7.6 d), 而本例患者应用 tNGS 技术仅为 3 d。

基于药物细胞内活性、药代动力学及临床试验证据发现, 鹦鹉热衣原体对四环素类、大环内酯类、喹诺酮类等药物敏感^[2, 20-21]。然而, 近年来国内学者发现, 衣原体对四环素类、大环内酯类的耐药性明显增加, 越来越多的临床医生选择喹诺酮类药物治疗鹦鹉热衣原体感染患者, 尽管其疗效略低于四环素类和大环内酯类^[22-23]。本例患者在明确病原体后调整为以喹诺酮类抗生素(莫西沙星)为主要治疗药物, 减少不必要抗菌药物治疗, 缩短了患者住院时间, 使患者获得了很好的预后。

综上所述, 尽管鹦鹉热衣原体重症肺炎的临床表现具有复杂性、多样性和非特异性, 但当遇到一些患者有发热、头痛、乏力、胸闷、喘气、低氧血症、呼吸困难等, CRP、SAA、ESR、NEUT%、PCT、IL-6 水平均明显升高, WBC 正常, 常规病原学检测阴性时, 应考虑鹦鹉热衣原体感染的可能。tNGS 技术作为一种值得推荐的经济、快速、准确、有效的病原微生物诊断方法, 可早期辅助诊断鹦鹉热衣原体重症肺炎。

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] BALSAMO G, MAXTED 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.

[3] YUAN L, CHEN Q, ZHU X Y, et al. Evaluation of clinical characteristics and risk factors associated with Chlamydia psittaci infection based on metagenomic next-generation sequencing[J]. BMC Microbiol, 2024, 24(1): 86.

[4] CHEN X C, 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.

[5] WU H H, FENG L F, FANG S Y. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of severe pneumonia caused by Chlamydia psittaci[J]. BMC

Pulm Med, 2021, 21(1): 300.

[6] TANG J, TAN W, LUO L, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pneumonia caused by chlamydia psittaci[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0238421.

[7] GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2022, 400(10369): 2221-2248.

[8] HAN X D, LIU X D, CHEN L, et al. Disease burden and prognostic factors for clinical failure in elderly community acquired pneumonia patients[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 668.

[9] LIANG Y M, DONG T Y, LI M J, et al. Clinical diagnosis and etiology of patients with Chlamydia psittaci pneumonia based on metagenomic next-generation sequencing [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1006117.

[10] RYBARCZYK J, VERSTEELE C, LERNOUT T, et al. Human psittacosis: a review with emphasis on surveillance in Belgium[J]. Acta Clin Belg, 2020, 75(1): 42-48.

[11] 中华医学会呼吸病学分会. 下呼吸道感染宏基因组二代测序报告临床解读路径专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 322-335.

[12] 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.

[13] YIN X W, MAO Z D, ZHANG Q, et al. Clinical metagenomic sequencing for rapid diagnosis of pneumonia and meningitis caused by Chlamydia psittaci[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(26): 7693-7703.

[14] LI H, HAO B W, WANG Y X, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of Chlamydia psittaci pneumonia[J]. Clin Respir J, 2022, 16(7): 513-521.

[15] TENG X Q, GONG W C, QI T T, et al. Clinical analysis of metagenomic next-generation sequencing confirmed chlamydia psittaci pneumonia: a case series and literature review[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1481-1492.

[16] 徐伟玲, 于少飞. 病原靶向二代测序在下呼吸道感染病原体诊断中应用价值研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(20): 3068-3072.

[17] 颜新生, 张丹, 王栋, 等. 疑似肺炎患者 BALF 样本应用 tNGS 技术进行病原学诊断的价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(5): 12-16.

[18] GULILAT M, LAMB T, TEFT W A, et al. Targeted next Generation sequencing as a tool for precision medicine [J]. BMC Med Genomics, 2019, 12(1): 81.

[19] DAI J, LIAN X, MO J, et al. Case report: a clinical case study of six patients with Chlamydia psittaci pneumonia [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1084882.

[20] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.

[21] KOHLHOFF S A, HAMMERSCHLAG M R. Treatment of chlamydial infections: 2014 update[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(2): 205-212.

[22] LI M, ZHANG X M, HUANG K, et al. Presence of chlamydia trachomatis and mycoplasma spp., but not neisseria gonorrhoeae and treponema pallidum, in women undergoing an infertility evaluation: high prevalence of tetracycline resistance gene tet(M)[J]. AMB Express, 2017, 7(1): 206.

[23] 朱榕生, 罗汝斌, 王选铤. 鹦鹉热衣原体致重症社区获得性肺炎一例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 548-551.

(收稿日期: 2024-09-03 修回日期: 2024-12-02)

(上接第 652 页)

[6] 张丽娟, 薛晓霞, 邓正定. 肾损伤分子-1 与胱抑素 C 对老年原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(4): 495-497.

[7] 刘秀敏, 武婧, 邓沫, 等. 血清蛋白电泳联合免疫球蛋白检测在继发性肾病综合征患者中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 246-249.

[8] 赵云娟. 血清免疫球蛋白、补体 C3 水平与原发性肾病综合征患儿疾病复发的相关性分析[J]. 中国民康医学, 2022, 34(23): 69-71.

[9] 于欣, 殷晓伟, 杨玉柱, 等. 血清蛋白电泳联合免疫球蛋白检测在继发性肾病综合征患者中的应用[J]. 健康忠告, 2023(1): 38-40.

[10] 刘丹. 血小板计数和凝血四项检测在肾病综合征诊断中的应用价值[J]. 中外女性健康研究, 2021(10): 177-178.

[11] 蒋珂. 血小板计数与凝血四项检测在诊断肾病综合征中的应用[J]. 临床研究, 2023, 31(2): 133-135.

[12] 符利梅, 盛哲, 杨丹, 等. 凝血 6 项联合血小板相关指标在儿童初发原发性肾病综合征中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(8): 1086-1089.

[13] 王亚, 梅玉峰, 熊钻, 等. 血小板计数联合凝血四项检查在肾病综合征诊断中的应用价值[J]. 中国社区医师, 2023, 39(28): 80-82.

[14] 郑洁莹. 血小板计数与凝血四项检测在诊断肾病综合征中的应用[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(1): 110-112.

(收稿日期: 2024-06-11 修回日期: 2024-11-20)