

- Endocrinol Metab, 2015, 309(10):819-828.
- [9] Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes[J]. Peptides, 2018, 100:229-235.
- [10] Rehfeld JF. CCK, gastrin and diabetes mellitus[J]. Biomark Med, 2016, 10(11):1125-1127.
- [11] 王玮, 栾晓, 柳洋, 等. Ghrelin/GHRP-6 以及胃动素对大鼠胃肠运动影响研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3):428-432.
- [12] Rauma J, Spångaus A, Elsalhy M. Ghrelin cell density in the gastrointestinal tracts of animal models of human diabetes[J]. Histol Histopathol, 2006, 21(1):1-5.
- [13] Martha L, Debra J, Antony U, et al. Post-partum plasma C-peptide and ghrelin concentrations are predictive of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2015, 7(4):506-511.
- [14] 杨新玲, 杨长春, 冀素晓, 等. Ghrelin 和下丘脑神经肽 Y 在 2 型糖尿病大鼠发病过程中的变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(11):1202-1204.

- [15] 田利民, 高翠霞, 许衍甲, 等. 2 型糖尿病患者瘦素、生长激素释放肽与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(2):112-114.
- [16] Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al. Interaction between acyl-ghrelin and BMI predicts clinical outcomes in hemodialysis patients[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):29.
- [17] 廖丽萍, 张祥捷, 刘小蕊, 等. 高脂饮食诱导的肥胖大鼠空腹及餐后胃促生长素水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11):991-992.
- [18] Papandreou D, Karavolias C, Arvaniti F, et al. Fasting Ghrelin Levels Are Decreased in Obese Subjects and Are Significantly Related With Insulin Resistance and Body Mass Index[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2017, 5(6):699-702.

(收稿日期:2019-05-28)

(本文编辑:余晓曼)

## • 病例报告 •

# 感染病原二代高通量基因测序技术诊断肾移植术后非 HIV 型肺孢子菌肺炎一例

周燕琳 陈亚娟

[关键词] 感染病原二代高通量基因测序技术; 感染; 肺孢子菌肺炎; 肾移植

患者,女,27 岁,因“咳嗽咳痰伴活动后气促半月,加重 1 周,发热 3 天”于 2018 年 11 月 13 日入院。患者入院半月前因受凉后出现咳嗽,干咳为主,偶咳白色黏痰,伴活动后气促,于门诊行胸部 X 线片检查结果示双肺中下野斑片状模糊影,考虑肺炎,予莫西沙星 400 mg 每日 1 次,治疗 7 天后复查胸部 X 线片,结果提示病变吸收不明显,予法罗培南 0.2 mg 每日 3 次治疗。病程中气促仍进行性加重,走平路 100 米感气促,使用莫西沙星、法罗培南疗效均欠佳。3 天前出现发热,最高达 38℃,伴畏寒。为求进一步治疗遂来我院。既往史:患者入院 8 个月前于我院诊断为慢性肾脏病 5 期,于 2018 年 7 月 2 日行同种异体肾移植术。现服用甲泼尼龙片 8 mg 每日 1 次、他克莫司 3 mg 每日 3 次、吗替麦考酚酯 0.75 g 每日 3 次治疗,未服用更昔洛韦预防性抗病毒治疗。患者系早产儿,出生体重约 1.5 kg。有吸烟、饮酒史 10 年。有减肥药物(左旋肉碱)服用史,均因心悸、失眠等停药。入院体格检查:T 36.8℃,P 116 次/分,R 27 次/分,Bp 143/93 mmHg。心肺听诊未及明显异常,未见阳性体征。实验室检查:血气分析(未吸氧):pH 7.33(7.35~7.45,括号内为正常值范围,以下相同),PaO<sub>2</sub> 63 mmHg(80~100 mmHg),PaCO<sub>2</sub> 29 mmHg(35~45 mmHg)。红细胞沉降率 46 mm/h(2~26 mm/h)、C 反应蛋白 48.10 mg/L(<10.00 mg/L)、降钙素原 0.09 ng/ml

(<0.05 ng/ml)。结核菌素试验(PPD)、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)、(1-3)-β-D 葡聚糖试验(G 试验)、曲霉菌半乳甘露聚糖试验(GM 试验)、呼吸道病原体九项检测(包括嗜肺军团菌、肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流毒和副流感病毒的血清 IgM 抗体检测)、痰细菌及真菌培养、血培养结果均为阴性。痰涂片结果正常。巨细胞病毒(CMV)DNA 定量 <1.00 × 10<sup>3</sup> IU/ml。抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体检查结果为阴性。胸部高分辨率 CT(HRCT)检查结果示:双肺弥漫性对称分布磨玻璃密度影、马赛克表现,双肺下叶实变影,小叶间隔增厚,支气管血管束周围间质增厚,见图 1。诊断为免疫损伤宿主肺炎,立即予以美罗培南 1 g 每 8 小时 1 次抗菌(覆盖普通细菌)、更昔洛韦 125 mg 每日 2 次抗病毒、卡泊芬净 50 mg 每日 1 次抗真菌(覆盖肺孢子菌)联合复方磺胺甲噁唑 3 片每日 3 次口服治疗。停用吗替麦考酚酯,下调他克莫司至 2.5 mg 每日 3 次,继续甲泼尼龙 8 mg 每日 1 次、地尔硫卓 90 mg 每日 1 次治疗。但患者仍有高热,呼吸困难进行性加重,多次行血气分析(面罩吸氧)提示 PaO<sub>2</sub> <70 mmHg。2018 年 11 月 16 日加大糖皮质激素剂量为甲泼尼龙 40 mg 每日 1 次静脉滴注抗炎治疗。患者未再发热,气促逐渐好转,于 2018 年 11 月 21 日复查胸部 HRCT 结果提示双下肺病灶增较前增多,见图 2。遂于喉罩下行气管镜检查,肺泡灌洗液(BALF)细菌、真菌及结核培养、GM 试验、结核分枝杆菌及利福平耐药基因检测(gene-Xpert)结果均为阴性。双下肺病理检查结果:慢性炎症。感染病原二代高通量基因测序技术(mNGS)检测结果:肺孢子虫属(检出序列数:478 058),耶氏肺孢子虫(检出序列数:475 485)。确诊为卡氏肺孢子菌肺炎

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2020.01.013

基金项目:2018 年重庆市卫生健康委员会留学人员回国创业创新支持计划资助项目(cx2018141)

作者单位:400042 重庆医科大学附属第一医院肾内科(周燕琳),呼吸内科(陈亚娟)

通讯作者:陈亚娟, E-mail: yajuanchencqmu@sina.com

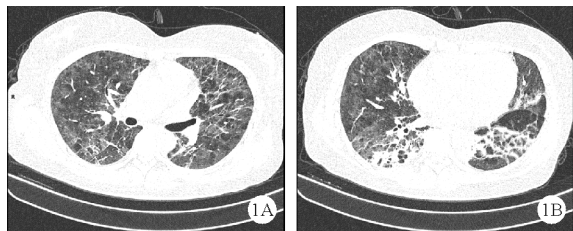


图1 患者2018年11月15日胸部HRCT检查结果:双肺弥漫性对称分布磨玻璃密度影、马赛克表现,双肺下叶实变影,小叶间隔增厚,支气管血管束周围间质增厚

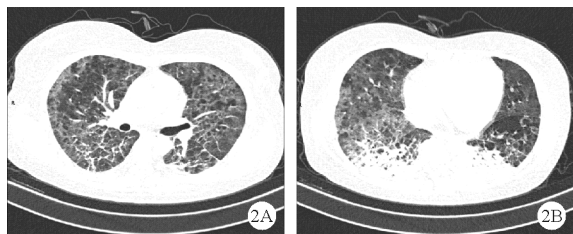


图2 患者2018年11月21日胸部HRCT复查结果:双下肺病灶较前增多

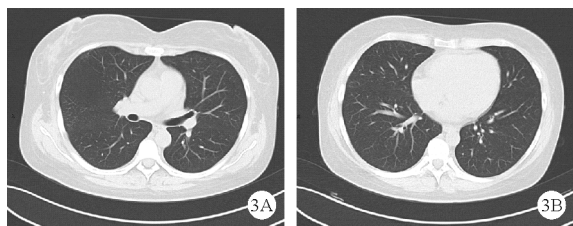


图3 患者2018年12月11日胸部CT复查结果:双肺病灶较前片明显吸收、好转

(PJP),停用美罗培南和更昔洛韦,继续卡泊芬净、复方磺胺嘧啶治疗分别达到2周和3周疗程后停用。2018年11月23日调整甲泼尼龙为32 mg 每日1次口服,每周减量8 mg 至维持剂量8 mg,监测血肌酐水平稳定在150~170  $\mu\text{mol/L}$ 。2018年12月11日患者门诊复查胸部CT结果:双肺病灶较旧片明显吸收、好转,见图3。免疫抑制剂调整为原方案,即他克莫司3 mg 每日3次及吗替麦考酚酯750 mg 每日3次治疗。

## 讨论

免疫损伤宿主肺炎已成为器官移植患者死亡的主要原因,因起病急、病情重,有创检查常难以进行,病原学诊断极为困难,往往需要多种抗菌药物联合治疗,覆盖细菌、真菌及巨细胞病毒等,甚至需要加用激素治疗<sup>[1]</sup>。本例患者初始予以经验性广谱抗生素治疗,症状有所缓解,但复查胸部HRCT提示肺部病灶增多,考虑可能合并其他罕见病原体感染。若为非感染性疾病,如免疫抑制剂诱发肺损伤、移植物抗宿主病引起的闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎等,激素治疗有效<sup>[2,3]</sup>。mNGS能一次并行对几十万甚至几百万条DNA分子进行序列测定,全面分析一个物种的基因组和转录组,目前已逐渐推广到临床应用,包括肿瘤性疾病、遗传学、微生物等方面的基因检测,协助诊断及治疗<sup>[4]</sup>。本例患者BALF经mNGS检测,最终得到病原学诊断,得以精准治疗。非HIV型PJP不同于HIV型PJP,前者急性起病且进展快、病情重,病原学诊断困难,预后极差,病死

率高<sup>[5]</sup>。因肺孢子菌负荷量低,普通检查往往难以诊断,近年来有关文献报道聚合酶链反应(PCR)技术(包括普通、巢式及实时定量PCR)逐渐应用于PJP诊断,其敏感性及特异性均较高<sup>[6]</sup>。而mNGS亦能从痰液或BALF甚至血液标本中成功检出肺孢子菌,且能一次性检测出标本的所有病原体。mNGS与PCR技术对PJP诊断的特异性及敏感性比较需进一步研究。

此外,近期一项纳入561例感染或高度怀疑为感染患者的回顾性研究中,将血液、痰、BALF或组织匀浆行临床微生物、mNGS检测,与传统微生物培养相比,mNGS敏感度和特异度分别为50.7%比35.2% ( $P<0.01$ ),85.7%比89.1% ( $P=0.39$ ),在检测前已使用抗生素的患者中,mNGS的阳性率更高(52.7%比34.4%),且对不同标本的敏感性无差异<sup>[7]</sup>。在73例诊断不明的患者中,检测出卡氏肺孢子菌、衣原体、汉氏巴尔通体、诺卡菌、隐球菌、毛霉菌微孢子等罕见病原体,24例患者中检测出27种病毒,经验性治疗并未覆盖上述病原体,抗生素滥用问题严重。在Parize等<sup>[8]</sup>关于免疫抑制患者感染的双盲多中心前瞻性研究中,mNGS与临床微生物方法(包括涂片、培养、抗原检测、PCR技术等)相比,检测出病原体数量是后者的3倍左右(36%比11%),且mNGS有更高的阴性预测值(96.3%)。mNGS在死菌、使用抗生素的细菌、罕见、不典型及未知病原体、复杂混合感染中优势明显,还可同时检出病原体类型、毒力及耐药基因,具有灵敏、快速、低成本的特点<sup>[9]</sup>,不仅为临床提供诊断和治疗依据,还为微生物培养条件提供参考。

综上,如本例患者若能尽早获取标本通过mNGS检测结果,精准治疗,早期停用不必要抗生素,可降低医疗成本,并减少耐药菌产生。对于免疫抑制状态、反复住院的重症感染患者需尽快明确其病原体类型,疑似罕见及非典型病原体、病因不明、诊断困难或为复杂混合感染、传统微生物方法检测结果反复阴性且疗效欠佳等情况,推荐应用mNGS协助诊断。

## 参考文献

- [1] 王立洋, 闻颖. 获得性免疫缺陷综合征合并原发性肾上腺皮质功能减退症一例[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5): 352-353.
- [2] Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease[J]. Cleve Clin J Med, 2001, 68(9): 782-785.
- [3] Nakasome H, Onizuka M, Suzuki N, et al. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(10): 1317-1323.
- [4] 刘可君, 郭世富, 崔乐, 等. 基因测序技术在临床检验领域的应用及国内外监管现状比较[J]. 中国药事, 2018, 32(11): 1520-1530.
- [5] 刘绕星, 李爱民, 曹大伟. 非获得性免疫缺陷病毒型肺炎肺孢子菌肺炎的诊治研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(3): 225-228.
- [6] Song YG, Ren Y, Wang XW, et al. Recent Advances in the Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia[J]. Med Mycol J, 2016, 57(4): 111-116.
- [7] Miao Q, Ma YY, Wang QQ, et al. Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-generation Sequencing When Applied to Clinical practice[J]. Clinical infectious diseases, 2018, 67(S2): S231-S240.
- [8] Parize P, Muth E, Richaud C, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(8): 574. e1-574. e6.
- [9] Goldberg B, Sichtig H, Geyer C, et al. Making the leap from research laboratory to clinic: challenges and opportunities for next-generation sequencing in infectious disease diagnostics[J]. mBio, 2015, 6(6): e01888-15.

(收稿日期:2019-03-24)

(本文编辑:余晓曼)