

通过调整镇静镇痛药物使用,逐步使 BIS 维持在 60~85, RASS 评分 -2 分左右,患者从深镇静阶段平稳过渡至浅镇静阶段,直至最后停用镇静镇痛药物, BIS 值 85 以上,完成撤镇静的治疗。该手段避免了主观评估工具缺乏客观指标、不易分辨大脑皮层及脊髓反应、依赖评估者施予刺激而无法控制刺激等级,以及因评估时声、光、接触等刺激而诱发抽搐等缺点,较好地反应镇静深度及脑耗氧状态,确保患者处于最适宜的镇静程度,有效指导镇静药物使用,而相关脏器未发生功能损害,改善患者预后,提高其生存质量。

本例患者的救治虽属个案,但在重症破伤风治疗方面,尤其 BIS 监测下镇静镇痛肌松药物使用上为临床提供经验参考,而是否应在病程更早阶段引入 BIS 有待进一步讨论及证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Derbie A, Amdu A, Alamneh A, et al. Clinical profile of tetanus patients attended at Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective cross sectional study[J]. SpringerPlus, 2016, 5(1): 1-5. DOI:10.1186/s40064-016-2592-8.
- [2] Nóbrega MV, Reis RC, Aguiar IC, et al. Patients with severe accidental tetanus admitted to an intensive care unit in Northeastern Brazil: clinical-epidemiological profile and risk factors for mortality[J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(5): 457-461. DOI:10.1016/j.bjid.2016.06.007.
- [3] Tosun S, Batirel A, Oluk AI, et al. Tetanus in adults: results of the multicenter ID-IRI study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(8): 1455-1462. DOI:10.1007/s10096-017-2954-3.
- [4] Sharma DS, Shah MB. A rare case of localized tetanus[J]. Indian J Crit Care Med, 2018, 22(9): 678-679. DOI:10.4103/ijccm.IJCCM_182_18.
- [5] Brook I. Current concepts in the management of Clostridium tetani infection[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2008, 6(3): 327-336. DOI:10.1586/14787210.6.3.327.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 北京急诊医学学会, 等. 成人破伤风急诊预防及诊疗专家共识. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(12):1323-1332. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.12.003
- [7] Heever TVD, Spruyt MGL. The treatment of autonomic dysfunction in tetanus[J]. Southern African Journal of Critical Care, 2017, 33(1): 28-31. DOI:10.7196/SAJCC.2017.v33i1.274.
- [8] Houari N, Benjira R, Laamarti H, et al. Severe tetanus in intensive care unit: about 20 cases[J]. Journal of Medical and Surgical Research, 2018, 5(3): 483-489.
- [9] Shetty RM, Bellini A, Wijayatilake DS, et al. BIS monitoring versus clinical assessment for sedation in mechanically ventilated adults in the intensive care unit and its impact on clinical outcomes and resource utilization[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 2: CD011240. DOI:10.1002/14651858.CD011240.pub2.

(收稿日期: 2022-03-07)

(本文编辑: 姜宇婷)

合并多器官功能不全和脑膜炎的重症鹦鹉热肺炎 1 例

许懂俊¹ 钱安瑜²

¹ 嘉兴市第一医院急诊科, 嘉兴 314000; ² 浙江大学医学院附属第二医院急诊科, 杭州 310009

通信作者: 钱安瑜, Email: qiananyuhz@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.01.020

成人鹦鹉热临床表现多样,病程中会有发热、咳嗽咳痰、肌肉酸痛等流感样症状,还可出现心包炎、皮肤损害、脑膜炎、脑炎和多器官累及的表现^[1]。由于缺少诊断金标准,鹦鹉热的发病率一直被低估^[2-3]。近年来宏基因组测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)在临床上应用增多,正逐步实现对于鹦鹉热在内的感染性疾病的快速、精确诊断的目标^[4]。本病例报道 mNGS 检测到鹦鹉热衣原体而诊断的 1 例合并多器官功能不全和脑膜炎的鹦鹉热肺炎患者。既往研究在血液、肺泡灌洗液和脑脊液

中同时检测到鹦鹉热衣原体的病例还鲜有报道。

1 资料与方法

患者男性,65 岁,因“反应迟钝、行动缓慢 8 d,发热伴呼吸困难 5 d”入院。患者 8 d 前出现对熟悉事情处理缓慢,回答问题需较长时间思考。四肢活动缓慢,偶尔对答不切题。5 d 前出现发热,伴有呼吸急促、胸闷、干咳和头痛,无肌痛、头晕和意识不清。期间行走不稳,跌倒 2 次。就诊于当地医院,考虑肺炎,予头孢哌酮舒巴坦和莫

西沙星抗感染,后改为美罗培南联合莫西沙星抗感染。复查胸部 CT 示肺部渗出性病变进展至双肺,建议转院。到达浙江大学医学院附属第二医院时,神志模糊,胡言乱语。储氧面罩吸氧指脉氧 88%,心率 113 次/min,呼吸 22 次/min,体温 38.0 ℃。予气管插管和呼吸机辅助通气转入 EICU, 查体患者头面部多处擦伤结痂。颈强直, Kernig 征和 Brudzinski 征阴性,病理征未引出。左肺闻及湿啰音,未发现其他阳性体征。既往有高血压病史,口服氨氯地平片。患者系处理垃圾的工人,否认近 1 个月内鸟类接触史。

辅助检查:白细胞计数 $15.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 97.9%, 淋巴细胞绝对值 $0.14 \times 10^9/L$, 血小板计数 $344 \times 10^9/L$, 血红蛋白 94 g/L; 降钙素原 1.22 ng/mL, 白介素 6 87.5 pg/mL, C-反应蛋白 254.5 mg/L; 丙氨酸氨基转移酶 171 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 292 U/L, 白蛋白 24.7 g/L, 肌酐 186 $\mu\text{mol/L}$, 尿素氮 18.99 mmol/L, B 型钠尿肽前体 (pro brain natriuretic peptide, pro-BNP) 3 301 pg/mL。胸部 CT 示两肺炎症渗出,左肺实变 (图 1A)。经验性予美罗培南 0.5 g 每 8 h 一次联合莫西沙星 400 mg 每 24 h 一次抗感染治疗。行支气管镜检查留取肺泡灌洗液送痰培养和 mNGS 检测。在患者入院第 2 天,外周血 mNGS 检测到鸚鵡热衣原体,序列数 166。改用美罗培南 0.5 g 每 8 h 一次 (第 1~10 天) 和多西环素片口服 100 mg 每 12 h 一次 (第 2~18 天) 抗感染治疗 (图 2)。入院第 3 天的肺泡灌洗液 mNGS 回报鸚鵡热衣原体 (序列数 280)。痰培养、血培养、血隐球菌抗原、真菌 G/GM 试验均为阴性。入院第 4 天行腰椎穿刺检查,测得压力为 240 mmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa),脑脊液为无色透明,留取标本送常规、生化和 mNGS。脑脊液结果提示有核细胞数为 $2 \times 10^6/L$,红细胞计数为 $22 \times 10^6/L$ (参考范围 $<1 \times 10^6/L$),蛋白含量为 34.8 mg/dL (参考范围 8~43 mg/dL),葡萄糖含量为 4.13 mmol/L (参考范围 2.2~3.9 mmol/L)。入院第 6 天,脑脊液 mNGS 结果回报鸚鵡热衣原体 (序列数 4)。入院第 8 天复查腰椎穿刺的压力为 185 mmH₂O,留取标本送检。本次脑脊液常规和生化结果与第一次相仿, mNGS 未检测到鸚鵡热衣原体。经过抗生素治疗 (图 2),患者一般情况好转,炎症指标下降 (图 3A、3B),脏器功能好转 (图 3C、3D),复查胸部 CT 提示肺部病变吸收 (图 1B),于入院第 11 天拔除气管插管改鼻塞吸氧,氧合 99%,生命体征平稳。神志清,对答切题,语言流利,颈软。能稳准地完成指鼻试验和跟-膝-胫试验。于入院第 18 天出院。后随访患者恢复良好,无后遗症。住院期间头颅磁共振提示腔隙性缺血灶,未提示新发脑梗、脱髓鞘等病变 (图 4)。患者出院后第 5 天和第 44 天查胸部 CT 见左肺渗出进一步吸收 (图 1C、1D)。

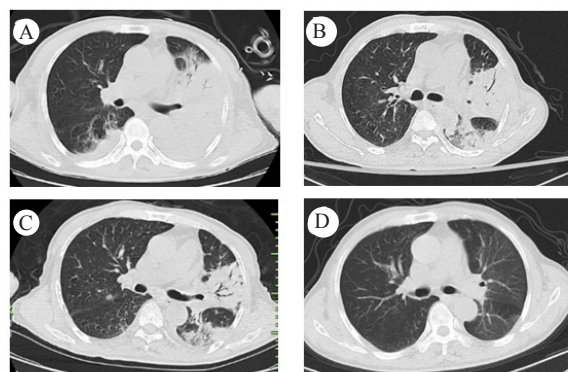


图 1 患者胸部 CT 影像
A 为入院时, B 为住院第 16 天, C 为出院后 5 d, D 为出院后 44 d



图 2 住院期间体温变化和抗生素方案
莫西沙星 400 mg 3 次/d (第 1~2 天, 第 6~10 天), 美罗培南 0.5 g 每 8 h 一次 (第 1~10 天), 多西环素 100 mg 每 12 h 一次 (第 2~18 天), 哌拉西林他唑巴坦 4.5 g 每 8 h 一次 (第 11~14 天), 头孢曲松 2 g 3 次/d (第 15~18 天)

图 2 住院期间体温变化和抗生素方案

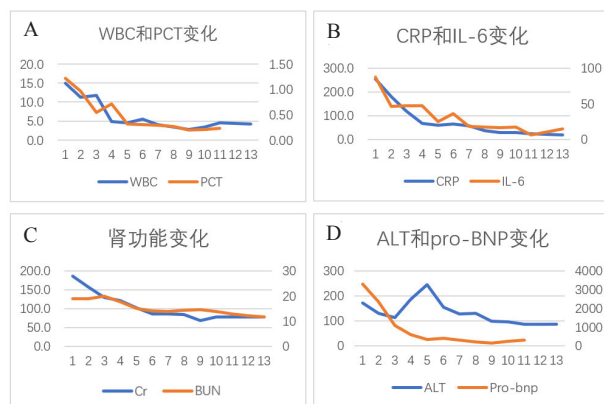


图 3 住院期间重要指标变化趋势
WBC 为白细胞计数, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, IL-6 为白细胞介素-6, Cr 为肌酐, BUN 为尿素氮, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, pro-BNP 为 B 型钠尿肽前体

图 3 住院期间重要指标变化趋势

2 讨论

鸚鵡热是一种人畜共患传染病, 鸟类是鸚鵡热衣原体主要的宿主和传染源^[5]。鸚鵡热衣原体是一种革兰阴性细菌, 容易侵袭网状内皮细胞, 尤其是呼吸道上皮细胞, 可造成肺、肝、脾、肾、心脏、脑和微血管的损害^[4]。感染

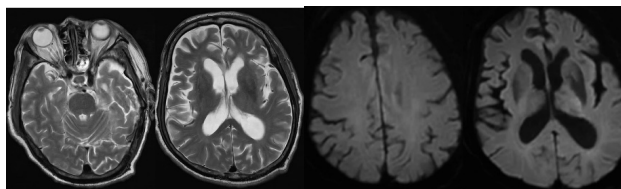


图 4 患者住院期间头颅磁共振平扫与弥散成像影像

鹦鹉热的鸟类大多无症状，而人类感染后的临床表现是多变和非特异的，可以从无症状到肺炎表现甚至多系统累及^[6]。鹦鹉热小规模的流行在世界各地时有报道，其中以美国和欧洲国家居多，而亚洲相对少见^[2, 7-9]。延迟诊断或错误诊断在临床实践中时常发生，往往会导致疾病治疗效果的不佳，甚至出现严重并发症而导致死亡^[10]。临床医生应提高对该病的认识和采用规范的诊治。

感染患者约 85% 有鸟类接触史，包括接触患病的鸟类或其羽毛、分泌物等，接触史是病史中最有价值的线索^[5]。人与人直接传播少见，通常并不认为是一种重要的传播方式^[11]。该患者无直接鸟类接触史，从事垃圾处理工作，故不能排除鸟类的羽毛或分泌物等接触史。鹦鹉热好发于成年人，年龄大多数为 20~70 岁，男女比例为 1.9 : 1^[12]，与本病例报告的 65 岁男性患者是符合的。

感染鹦鹉热的症状是多变的，与病原体所累及的系统和器官相关^[1]。病原体先在内皮细胞内增殖，后通过血流传播至人体各部位，包括肺、心、肝、肾、神经、血液等系统均会出现病变表现。而疾病的严重程度可为普通流感样症状甚至伴有多器官功能异常的脓毒症表现^[13]。呼吸系统感染是最常见的，可表现为上呼吸道感染、肺炎甚至急性呼吸窘迫综合征^[14]。患者出现神经症状较为少见，约占 5%~9%^[15]，颅神经麻痹、脑膜脑炎、小脑受损、脊髓炎、吉兰巴雷综合征等都有报道^[16-20]。该患者在病程中出现了发热、干咳、呼吸困难等肺炎表现，肺部 CT 有肺叶渗出实变和胸腔积液。在常规氧疗条件下不能维持氧合，入院时氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 小于 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)，经有创机械通气治疗，有意识障碍和血尿素氮明显升高，符合重症肺炎诊断标准^[21]。不仅如此，该患者还出现了肝、肾、心和中枢神经系统损害表现。其 ALT 和 AST 均大于正常上限值 3 倍，虽然未做肝脏活检，却足以提示有肝细胞的损害。其既往肾病病史，入院时肌酐达 186.0 $\mu\text{mol/L}$ ，尿素氮达 18.99 mmol/L，治疗后肌酐和尿素氮迅速下降，可诊断急性肾损伤。患者有心包积液，pro-BNP 达 3 301 pg/mL，考虑累及心脏。综上，该病例为鹦鹉热病原体感染所致多器官功能不全的重症患者。该患者有反应迟钝，行动迟缓和头痛症状，查体有神志改变、定向力异常和颈项强直，因此怀疑患者合并颅内感染。在患者第 1

次腰椎穿刺中，压力升高，脑脊液成分分析、涂片、培养、隐球菌抗原正常。第 1 次脑脊液 mNGS 检出鹦鹉热衣原体；经过抗感染治疗，第 2 次腰椎穿刺压力正常，且 mNGS 未检出任何病原菌，且患者头颅磁共振未提示脑实质病变。综上认为该患者合并鹦鹉热衣原体脑膜炎。

临床上用于鹦鹉热病原体检测方法有标本培养、血清学检测和 PCR^[4]。培养和血清学检测是临床上普遍采用的病原学检测方法，但均有各自的弊端。标本培养需要耗费较长时间，且需要 P3 级别的实验室，对硬件设施要求高。血清学检查多用于回顾性诊断且与其他衣原体属有交叉反应。PCR 法有较高的特异度，不过其敏感度会随着病程发展而下降^[11]。mNGS 是一种对样本中的微生物和宿主的遗传信息 [DNA 和 (或) RNA] 进行无偏倚分析的新兴技术，正在逐步实现从科学研究进入临床诊断性检测中的转变^[22]。众多临床病例报道和临床研究已经证实 mNGS 可对临床标本中包括细菌、真菌、病毒和寄生虫在内的微生物实现快速而精确的诊断。由于该例患者经验性抗感染治疗效果不佳，进展为重症肺炎和多器官功能不全，本研究使用 mNGS 方法明确致病菌，从而采取针对性抗感染治疗，取得了较好的效果。该患者在诊治过程中，留取外周血、肺泡灌洗液和脑脊液化验，均行 mNGS 检测。mNGS 提示肺泡灌洗液鹦鹉热衣原体序列数为 280，血液中序列数为 166，脑脊液中序列数为 4。这三种标本中同时检测到鹦鹉热衣原体充分表明该患者的致病微生物为鹦鹉热衣原体。肺泡灌洗液序列数最高可能与鹦鹉热病原体最先感染肺部有关。鹦鹉热衣原体在肺泡上皮细胞内增殖后入血，导致多器官功能不全，继而通过血脑屏障进入脑脊液，造成鹦鹉热衣原体脑膜炎。

鹦鹉热的治疗药物有四环素类、大环内酯类和喹诺酮类^[5, 23]。该患者在当地医院接受莫西沙星为主的方案治疗，期间疾病进展，提示该抗感染方案不能有效杀灭鹦鹉热衣原体。患者入本院后，使用美罗培南联合多西环素治疗，后加用莫西沙星协同治疗。患者入院后仅出现 1 次发热，CRP 等炎症指标下降，肌酐、转氨酶、pro-BNP 等代表脏器功能的指标趋于好转。在入院第 8 天，患者第 2 次腰椎穿刺脑脊液未找到鹦鹉热衣原体，提示美罗培南、多西环素和莫西沙星可有效杀灭中枢神经系统中的鹦鹉热衣原体。后期随访患者无明显后遗症。

综上所述，对于常规抗感染治疗效果不佳的肺炎患者，特别在病情迅速进展为重症的患者中，mNGS 可帮助临床医生快速、精确地明确可能的致病菌，从而及时应用针对性抗感染治疗，最终可使患者获得较好的临床结局及减少广谱抗生素的使用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(1): 7-25. DOI: 10.1016/j.idc.2009.10.003.
- [2] de Gier B, Hogerwerf L, Dijkstra F, et al. Disease burden of psittacosis in the Netherlands[J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(3): 303-305. DOI: 10.1017/S0950268817003065.
- [3] 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. DOI: 10.1017/S0950268817002060.
- [4] Gu L, Liu W, Ru M, et al. The application of metagenomic next-generation sequencing in diagnosing Chlamydia psittaci pneumonia: a report of five cases[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12890-020-1098-x.
- [5] Yung AP, Grayson ML. Psittacosis—a review of 135 cases[J]. *Med J Aust*, 1988, 148(5): 228-233. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1988.tb99430.x.
- [6] Beeckman DS, Vanrompay DC. Zoonotic Chlamydia psittaci infections from a clinical perspective[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(1): 11-17. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.02669.x.
- [7] Rybarczyk J, Verstele C, Lernout T, et al. Human psittacosis: a review with emphasis on surveillance in Belgium[J]. *Acta Clin Belg*, 2020, 75(1): 42-48. DOI: 10.1080/17843286.2019.1590889.
- [8] Shaw KA, Szablewski CM, Kellner S, et al. Psittacosis outbreak among workers at chicken slaughter plants, Virginia and Georgia, USA, 2018[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(11): 2143-2145. DOI: 10.3201/eid2511.190703.
- [9] Cheng YJ, Lin KY, Chen CC, et al. Zoonotic atypical pneumonia due to Chlamydia psittaci: first reported psittacosis case in Taiwan[J]. *Taiwan Yi Zhi*, 2013, 112(7): 430-433. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.08.017.
- [10] Nieuwenhuizen AA, Dijkstra F, Notermans DW, et al. Laboratory methods for case finding in human psittacosis outbreaks: a systematic review[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 442. DOI: 10.1186/s12879-018-3317-0.
- [11] Balsamo G, Macted AM, Midla JW, 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. DOI: 10.1647/217-265.
- [12] Crosse BA. Psittacosis: a clinical review[J]. *J Infect*, 1990, 21(3): 251-259. DOI: 10.1016/0163-4453(90)93909-C.
- [13] Zhang H, Zhan DT, Chen DD, et al. Next-generation sequencing diagnosis of severe pneumonia from fulminant psittacosis with multiple organ failure: a case report and literature review[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 401. DOI: 10.21037/atm.2020.03.17.
- [14] 张郡, 唐光健, 王淑兰, 等. 鹦鹉热肺炎的影像学表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(11): 1134-1137. DOI: 10.3760/j.issn: 1005-1201.2005.11.004.
- [15] Davar K, Wilson MR, Miller S, et al. A rare bird: diagnosis of psittacosis meningitis by clinical metagenomic next-generation sequencing[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(12): ofab555. DOI: 10.1093/ofid/ofab555.
- [16] Crook T, Bannister B. Acute transverse myelitis associated with Chlamydia psittaci infection[J]. *J Infect*, 1996, 32(2): 151-152. DOI: 10.1016/s0163-4453(96)91467-x.
- [17] Shi YF, Chen JX, Shi XH, et al. A case of Chlamydia psittaci caused severe pneumonia and meningitis diagnosed by metagenome next-generation sequencing and clinical analysis: a case report and literature review[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 621. DOI: 10.1186/s12879-021-06205-5.
- [18] Shee CD. Cerebellar disturbance in psittacosis[J]. *Postgrad Med J*, 1988, 64(751): 382-383. DOI: 10.1136/pgmj.64.751.382.
- [19] Punter MN, Varma AR. Myeloradiculitis with meningoencephalopathy and optic neuritis in a case of previous Chlamydia psittaci infection[J]. *BMJ Case Rep*, 2010, 2010: bcr1220092521. DOI: 10.1136/bcr.12.2009.2521.
- [20] Carr-Locke DL, Mair HJ. Neurological presentation of psittacosis during a small outbreak in Leicestershire[J]. *Br Med J*, 1976, 2(6040): 853-854. DOI: 10.1136/bmj.2.6040.853-a.
- [21] Bartoš H, Džupová O. Severe community-acquired pneumonia in intensive care[J]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2020, 69(4): 159-163.
- [22] Han DS, Li ZY, Li R, et al. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(5/6): 668-685. DOI: 10.1080/1040841X.2019.1681933.
- [23] Leroy O, Beuscart C, Chidiac C, et al. Treatment of pneumonia caused by Legionella, Mycoplasma, Chlamydiae and Rickettsia using ofloxacin[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 1989, 37(10): 1137-1140.

(收稿日期: 2022-05-02)

(本文编辑: 姜宇婷)