

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.025

## 宏基因组学二代测序诊断 Q 热内膜炎合并癫痫 1 例的临床研究\*

李 源, 张晓润, 宋 爽, 陶 臻

南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院感染性疾病科, 江苏南京 210006

**摘要:**目的 探讨宏基因组学二代测序(mNGS)在常规检测方法难以诊断的 Q 热内膜炎中的应用价值。方法 于该院就诊的 1 例感染性心内膜炎患者长期感染控制不佳,且多次血培养结果阴性,结合患者既往职业,采集血标本进行 mNGS 检测。以 mNGS、心内膜炎和 Q 热为关键词,对中国知网、万方数据库、PubMed 数据库 2020—2024 年发表的文献进行文献检索。结果 该患者 mNGS 结果显示贝纳柯克斯体 552 序列数, 细环病毒 21 序列数, 念珠菌 5 序列数, 提示贝纳柯克斯体引起感染性心内膜炎可能。结合病例分析和文献复习, 血培养在感染性心内膜炎患者存在一定漏诊率, 规范应用 mNGS 可有效提升感染性心内膜炎患者病原学诊断效率。结论 Q 热内膜炎是一种由贝纳柯克斯体引起的人畜共患疾病, 因其血培养阴性且不被感染性心内膜炎经验性抗菌谱所覆盖, 在临床诊治方面常常存在许多困难。对于常规检查无法明确病原学的感染性心内膜炎及其他感染性疾病, 合理应用 mNGS 可以尽早明确病因, 协助诊治。

**关键词:**宏基因组学二代测序; 贝纳柯克斯体; 心内膜炎; 血培养; Q 热

中图分类号:R446.5;R513.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)09-1282-03

**Clinical study on metagenomic next-generation sequencing for diagnosing 1 case of Q fever endocarditis complicating epilepsy\***

LI Yuan, ZHANG Xiaorun, SONG Shuang, TAO Zhen

Department of Infectious Diseases, Affiliated Nanking Hospital, Nanjing Medical University/Nanjing Municipal First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China

**Abstract: Objective** To explore the application value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in Q fever endocarditis that is difficult to be diagnosed by conventional detection methods. **Methods** One patient with infective endocarditis and poor infection control for a long time visited in this hospital had many times of blood culture negative. By combining with the patient's previous occupation, the blood samples were collected for conducting the mNGS testing. Using mNGS, endocarditis and Q fever as the keywords, the literatures from 2020 to 2024 published in the databases such as CNKI, Wanfang, and PubMed were retrieved. **Results** The mNGS result of this patient showed 552 sequence numbers of *Coxiella burnetii*, 21 sequence numbers of Torque teno virus, and 5 sequence numbers of *Candida*, suggesting that *Coxiella burnetii* may cause infective endocarditis. By combining with the case analysis and literature review, the blood culture had a certain missed diagnosis rate in the patients with infective endocarditis, and the standardized application of mNGS might effectively improve the etiological diagnosis efficiency of the patients with infective endocarditis. **Conclusion** Q fever endocarditis is a zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii*. Due to its negative blood culture and not being covered by the empirical antibacterial spectrum of infective endocarditis, there are often many difficulties in clinical diagnosis and treatment. For infective endocarditis and other infectious diseases whose etiology cannot be clarified by conventional examinations, the rational use of mNGS can clarify the cause as soon as possible to assist in diagnosis and treatment.

**Key words:** metagenomic next-generation sequencing; Bartonella quintana; endocarditis; blood culture; Q fever

感染性心内膜炎是一类高致死率的细菌性瓣膜病,常好发于心脏瓣膜置换术后患者。血培养作为感染性心内膜炎诊断流程中的关键环节,在临床实践中常面临阳性率偏低的困境。尽管血培养被广泛推荐为

诊断金标准,但受限于病原体生长特性、抗菌药物使用史及标本采集时机等因素,其实际检出率往往难以满足临床需求。宏基因组学二代测序(mNGS)通过对标本中的微生物和宿主的遗传物质进行高通量测

\* 基金项目:南京市中西医结合疫病研究中心科研基金资助项目(NCMIC-2022-07)。

作者简介:李源,男,在读硕士研究生,主要从事感染性心内膜炎、脓毒血症等方向的研究。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20250410.1533.002\(2025-04-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20250410.1533.002(2025-04-11))

序和综合分析从而协助明确感染性疾病的病原学,其应用范围广,受限条件少,较血培养具有更低的漏诊率,能更好地为临床诊疗服务。本研究通过血液 mNGS 明确诊断 1 例 Q 热心内膜炎,探讨 mNGS 在血培养阴性感染性心内膜炎患者中的应用价值。

## 1 病史

患者,男,64 岁,因“间断发热 1 年余”于 2022 年 9 月 7 日入院。既往多次因感染性心内膜炎、脑梗死住院,有高血压、肾功能不全慢性病史,曾行 Bentall+ Cabrol 分流术,有利福平、阿司匹林过敏史,无疫区、牧区旅游史。体格检查:体温为 38.2℃,脉搏为 85 次/min,呼吸频率为 20 次/min,血压为 97/64 mmHg,左侧中枢性面瘫,主动脉瓣区收缩期杂音,左侧肢体肌力 3 级。血常规检查结果:白细胞计数  $4.7 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 85 g/L,血小板计数  $87 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 64.9%,C 反应蛋白(CRP) 30.5 mg/L。生化检测结果:清蛋白 29.1 g/L,肌酐 129.0  $\mu\text{mol/L}$ 。白细胞介素(IL)-6+降钙素原(PCT)二联检:IL-6 为 22.7 pg/mL,PCT 为 0.294 ng/mL。心电图检查结果:一度房室传导阻滞,QT 间期延长。心脏多普勒超声检查结果:Bentall 术后,左心室壁增厚,肺动脉增宽,人工主动脉瓣下见少许反流束,二尖瓣关闭不全(中度),三尖瓣关闭不全(中-重度),肺动脉高压(轻度),左心室射血分数 63%。入院后初始予万古霉素联合康替唑胺抗感染,症状未能改善,调整为万古霉素+替加环素病情仍控制不佳,且患者出现癫痫小发作症状;病程期间多次血培养阴性,心脏超声检查未见赘生物,且患者拒绝进一步行经食管超声心动图检查明确,考虑此次感染与既往病情不同,非典型病原体感染风险不能排除,常规检测手段难以明确病原学指导治疗,结合患者既往职业为猪肉销售户,故采集血液标本进行 mNGS。本研究经本院医学伦理委员会批准(KY20240123-KS-03),符合豁免签署知情同意书的伦理审查要求。

## 2 结果

mNGS 结果回报:贝纳柯克斯体 552 序列数,细菌病毒 21 序列数,念珠菌 5 序列数,提示贝纳柯克斯体引起感染性心内膜炎可能,改用多西环素联合羟氯喹口服后体温渐平稳。治疗期间出现癫痫大发作,考虑患者基础情况差,感染不能控制,建议外院外科治疗,患方拒绝。继续内科治疗 2 周后好转出院,随访 1 年未再复发。

## 3 文献复习

以“宏基因组学二代测序”“Q 热心内膜炎”“mNGS”“Q fever”“endocarditis”为关键词,对中国知网、万方数据库、PubMed 数据库 2020—2024 年发表的文献进行检索,共检索到中文文献 10 篇,英文文献 10 篇,排除 9 篇,最终保留可用文献 11 篇。

11 篇文献中 5 篇为综述,1 篇为临床研究,余下 5

篇为病例分析。5 篇病例分析共报道 4 例 Q 热心内膜炎患者,1 例脓毒性休克患者。在 4 例 Q 热心内膜炎患者中血培养结果均为阴性,经验性感染性心内膜炎抗菌药物治疗不能改善病情,而后采用 mNGS 技术协助诊断后成功诊治,其中 3 例为血液标本 mNGS,1 例为心脏瓣膜组织标本 mNGS。

mNGS 是一种新兴的诊断方式,其通过对标本中的所有核酸进行测序,实现对病原体的无差别检测,这项技术在识别非典型病原体方面发挥了重要作用。感染性心内膜炎是最严重和潜在致命的疾病之一,对于感染性心内膜炎病原学的诊断,目前临床上广泛应用血培养来进行病原学的明确。然而,血培养阴性的的心内膜炎占有感染性心内膜炎病例的 20%,确定特定的潜在病原学对于完善经验性抗菌药物的方案至关重要<sup>[1]</sup>,最近,将 mNGS 应用于心内膜炎的病原学诊断已经逐渐成熟。WANG 等<sup>[2]</sup>通过血液标本 mNGS 诊断 1 例血培养结果阴性的 Q 热心内膜炎,LIN 等<sup>[3]</sup>也通过血标本 mNGS 结合 Q 热血清学抗体确诊 1 例常规经验性治疗无效的 Q 热心内膜炎。通过 mNGS 技术,可以更快速、更全面地确定心内膜炎患者的病原体,有助于指导制订针对性的治疗方案,改善患者预后。

## 4 讨论

Q 热是一种由贝纳柯克斯体引起的人畜共患的传染病,贝纳柯克斯体是一种需在细胞内生长的革兰阴性球菌,野生动物、家畜和昆虫是主要的宿主,可通过呼吸道进入人体引起感染,因此从事畜牧行业的患者是主要的感染人群<sup>[4]</sup>。临床分析发现 Q 热心内膜炎与常见病原体引起的心内膜炎患者在临床表现及体格检查上并无明显差异<sup>[5]</sup>。血培养是临床常用的检测感染性心内膜炎病原体的一种手段,然而由于贝纳柯克斯体难以通过常规实验室培养生长,因此血培养结果通常为阴性。血清学检测、聚合酶链反应对 Q 热心内膜炎的诊断有极大的帮助,但受到各种各样的条件限制无法在临床上广泛开展。mNGS 是一种新型的诊断技术,常用于判断临床疑难感染性疾病的病原学,其通过将病原体的核酸序列与生物数据库进行比对,实现对细菌、病毒及非典型病原体的全面检测<sup>[6-7]</sup>。HUANG 等<sup>[8]</sup>通过 mNGS 分析 2 382 例血培养结果阴性的不明原因发热患者的血标本,发现 138 例患者可以被诊断为 Q 热。纪洪艳等<sup>[9]</sup>曾报道通过血标本 mNGS 确诊 Q 热心内膜炎 1 例;倪寅凯等<sup>[10]</sup>通过心脏瓣膜组织标本 mNGS 确诊 Q 热心内膜炎 1 例。由此可见,mNGS 在诊断 Q 热心内膜炎中的应用价值。Q 热心内膜炎的早期治疗极为重要,可以有效减少并发症的发生及改善患者预后。美国疾病与预防控制中心推荐多西环素联合羟氯喹治疗 Q 热心内膜炎,自体瓣膜感染性心内膜炎患者需维持治疗 18 个月,生物瓣膜和机械瓣膜感染性心内膜炎患者需 24

个月<sup>[11]</sup>。

回顾本例患者病史,患者间断发热长达 1 年余,首次入院时血培养结果提示人葡萄球菌感染,且本次入院前多次针对葡萄球菌属的抗感染治疗明显有效,入院后依据既往经验予针对革兰阳性菌尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗感染治疗,且多次调整治疗方案后患者症状不能缓解。结合患者病史、查体及辅助检查,排除合并其他部位感染可能后建议患者完善经食管超声心动图检查进一步明确,但患方拒绝。患者既往曾行 Bentall+Carbrol 分流术,基础情况差,多次血培养结果阴性,心脏超声检查未见赘生物,考虑不典型病原体引起感染性心内膜炎可能性大,于是完善血标本 mNGS,结果提示贝纳柯克斯体感染可能,结合患者发病前曾多次在牛羊肉销售档口往返,因此立即按照 Q 热心内膜炎指南予针对性治疗,尽管治疗期间患者感染控制不佳继发癫痫大发作,但患者体温峰值呈现下降趋势,且随着治疗时间的延长,患者病情得到控制,趋于稳定。

综上所述,早期诊断是治疗 Q 热心内膜炎的关键,然而由于贝纳柯克斯体的特殊性,难以通过常规检查明确,且感染性心内膜炎的经验性抗菌谱并不能覆盖贝纳柯克斯体,因此容易延误 Q 热心内膜炎的治疗。mNGS 技术可以全面、精确检测可能的致病微生物核酸序列,从而避免遗漏少见病原体,对于经验性抗菌治疗且血培养结果阴性的的心内膜炎患者,尽早行 mNGS 能有效地明确病原学,从而确定治疗方案,改善患者预后。

### 参考文献

[1] LIN K P, YEH T K, CHUANG Y C, et al. Blood culture negative endocarditis; a review of laboratory diagnostic

approaches[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 317-327.

[2] WANG X, ZOU G M, WANG Q L, et al. A case report of Vancomycin in the treatment of Q fever endocarditis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1323054.

[3] LIN G S, ZHAO M M, LI X Q, et al. A case report of infective endocarditis with failure of the empirical treatment: Q fever endocarditis diagnosed by metagenomic next-generation sequencing[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 2545-2550.

[4] ESPAÑA P P, URANGA A, CILLÓNIZ C, et al. Q fever (coxiella burnetii)[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(4): 509-521.

[5] JALTOTAGE B, ALI U, DORAI-RAJ A, et al. Q fever endocarditis: a review of local and all reported cases in the literature[J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(10): 1509-1515.

[6] 韩思雨. 宏基因组二代测序在疑难感染性疾病中的临床应用价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(2): 210-215.

[7] 柳晓蕾, 陈丽娜, 田高清, 等. 宏基因组二代测序在 1 例脓毒性休克患者病原学诊断中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(11): 1580-1582.

[8] HUANG M X, MA J M, JIAO J, et al. The epidemic of Q fever in 2018 to 2019 in Zhuhai city of China determined by metagenomic next-generation sequencing [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(7): e0009520.

[9] 纪洪艳, 王国平, 郭切, 等. 应用宏基因组二代测序方法确诊的 Q 热心内膜炎一例[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3): 247-248.

[10] 倪寅凯, 路喆鑫, 赵金龙, 等. Q 热立克次体感染性心内膜炎一例[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(3): 173-174.

[11] DELGADO V, AJMONE M N, DE W S, et al. 2023 ESC guidelines for the management of endocarditis [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 3948-4042.

(收稿日期: 2024-03-23 修回日期: 2025-02-26)

(上接第 1281 页)

[12] 邹坤, 魏大闯, 李文华, 等. 误诊为急性心肌梗死的主动脉瓣重度狭窄致心源性休克 1 例[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(14): 2682-2684.

[13] 刘亮, 肖浩, 崔晓磊, 等. 乳酸对 ECMO 支持下急性心肌梗死合并心源性休克患者预后的影响[J]. *河北医药*, 2024, 46(11): 1632-1635.

[14] 李金滨, 全美玲, 李晓雪. 急性心肌梗死合并心源性休克发生院内死亡预测模型的建立[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16(3): 283-287.

[15] 张德勤, 王邦宁, 黎敬锋. 美托洛尔缓释片联合替罗非班对老年急性心肌梗死患者 PCI 术后冠脉血流恢复和心功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(5): 1036-1039.

[16] 孙伯玉, 程光慧, 孟爱亮. 左西孟旦治疗老年急性心肌梗死合并心力衰竭对心肌损伤指标、远期预后的影响[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(11): 1312-1315.

[17] 焦阳, 李思铭, 高铸焯, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与冠

心病炎症因子的研究进展[J]. *世界中医药*, 2013, 8(12): 1404-1406.

[18] 朱守伟, 喻龙姗, 何宗保, 等. 老年急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后室性心律失常风险评估标准构建及验证[J]. *中国急救医学*, 2023, 43(9): 734-740.

[19] PENG P D, LIAO, KE K J, et al. Clinical practice guideline of integrative Chinese and western medicine for acute myocardial infarction working group. clinical practice guideline of integrative Chinese and western medicine for acute myocardial infarction[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(7): 539-551.

[20] 朱佳佳, 郭雯, 刘文娟, 等. 应激性高血糖比值对急性心肌梗死合并心源性休克患者院内出现急性肾损伤的预测价值[J]. *中国医药*, 2023, 18(8): 1131-1135.

(收稿日期: 2024-06-04 修回日期: 2025-02-24)