

· 案例分析 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.035

儿童龋齿放线菌菌血症 1 例伴文献复习*

张丽秀¹, 李梦洁¹, 叶萍¹, 杨晶¹, 王莉², 贺锐^{1△}

甘肃省妇幼保健院:1. 临床检验中心;2. 小儿神经内科, 甘肃兰州 730050

关键词: 龋齿放线菌; 儿童; 菌血症

中图分类号: R725.9

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)06-0860-03

放线菌是人类口咽部、胃肠道和泌尿生殖道的常见菌群,对人类致病的以衣氏放线菌较常见,龋齿放线菌较为罕见^[1]。放线菌病是一种罕见的慢性化脓性疾病,病变常好发于颈面部(55%)、胸部(15%)、腹部和盆腔(20%),而中枢神经系统少见^[2]。虽然颈面部感染最常见,但感染所造成的黏膜破坏可通过血行播散导致眼部、皮肤和软组织、骨与关节、伤口、心血管等几乎任何部位的感染,形成慢性肉芽肿性疾病^[3],病变以组织纤维化、瘘管、引流窦道和脓肿形成特征,常伴有硫磺样颗粒排出^[2,4]。龋齿放线菌于 1958 年首次从晚期龋齿患者中分离,是一种兼性厌氧的革兰阳性杆菌,由于其培养条件相对苛刻,传统方法鉴定有一定困难,国内报道不多。本文报道 1 例儿童龋齿放线菌所致菌血症病例,并回顾复习国内外儿童龋齿放线菌感染的文献,旨在为儿童感染病例的诊治提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,女,1 岁 4 个月,既往体健,因间断发热 4 d 于 2021 年 11 月 23 日入院,热峰 39.9℃,无寒战、皮疹、抽搐、昏迷等症状,予以退热药物口服及物理降温后体温可降至正常,无咳嗽、喘憋、气促,双肺呼吸音粗,未闻及明显干性、湿性啰音。咽部

充血,扁桃体略肿大,表面未见脓性分泌物,可见牙龈、上腭及咽峡部疱疹。入院后查血常规及炎症指标 C 反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白 A(SAA),检查结果见表 1。初步诊断为疱疹性口炎,考虑合并细菌感染,给予头孢唑肟钠每次 0.5 g 静脉输注,每日 1 次。次日血涂片检查结果显示:淋巴细胞 60%↑,中性分叶核细胞 20%↓,中性杆状核细胞 9%↑。红细胞沉降率增快(34 mm/h↑),血浆 D-二聚体 0.74 mg/L↑,血清降钙素原(PCT)0.51 ng/mL↑。EB 病毒、呼吸道病原体、传染病检查均为阴性。胸部 X 线片显示双肺纹理增粗,腹部、胃肠道彩超未见明显异常。患儿仍有发热,故继续给予抗病毒、抗感染治疗,并予以干扰素喷剂口腔用药。入院当天抽取血培养送检,2 d 后报告阳性,初步报告为革兰阳性杆菌,经鉴定为龋齿放线菌,调整抗菌药物为阿莫西林克拉维酸钾。2021 年 11 月 27 日患儿体温恢复正常,口腔疱疹已消退,补充诊断:败血症。继续抗感染治疗 1 周后患儿病情好转、体温正常,复查血培养阴性,血常规及 CRP 大致正常,予以出院,继续口服阿莫西林克拉维酸钾混悬剂,半包/次,2 次/日,1 周后门诊复查无复发。

表 1 龋齿放线菌感染患儿入院后血常规检测结果统计

时间	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞百分比 (%)	淋巴细胞百分比 (%)	单核细胞百分比 (%)	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)
2021-11-23	6.05	29.2↓	54.5↑	15.9↑	5.36	253.75↑
2021-11-24	7.03	29.0↓	55.8↑	11.84↑	7.81	>500.00↑
2021-11-30	5.29	39.4↓	46.7↑	10.13↑	2.05	24.74↑

注:血常规检测结果判断参考《儿童血细胞分析参考区间》(WS/T779-2021)。

1.2 仪器与试剂 血培养仪为美国 BD 公司生产的 BACTEC9120 全自动血培养仪,菌种鉴定所用仪器为德国布鲁克公司生产的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MADLI-TOF MS),增菌所用培养平板

购自郑州安图生物工程股份有限公司,革兰染液购自珠海迪尔生物工程股份有限公司。

1.3 血培养及菌种鉴定结果 该患儿于入院当天采集 1 瓶血培养标本进行培养,2 d 后报阳,抽取培养液

* 基金项目:甘肃省重点研发计划项目(20YF3FA013);甘肃省兰州市人才创新创业项目(2018-RC-23)。

△ 通信作者, E-mail: herui13993126297@163.com。

转种哥伦比亚血琼脂平板、巧克力琼脂平板、麦康凯平板,同时做直接涂片革兰染色,显微镜下可见革兰染色阳性的短小杆菌。转种后的培养皿置 35 ℃、5% CO₂ 条件培养,24 h 后血平板可见干燥、细小的白色菌落,48 h 后菌落稍有增大,表面干燥,经 MALDI-TOF MS 分析仪鉴定为龋齿放线菌。

2 讨论

放线菌病在临床和影像学表现上都缺乏特异性,如肺放线菌病在临床表现和影像学方面常与肺脓肿、肺结核、肺癌等相似,肝放线菌病在影像学上常显示非均质性实性和囊性混合肿块,易与肝脓肿、肝癌等疾病相混淆,极易误诊^[1]。因此,放线菌病在诊断方面仍然存在巨大挑战。临床可通过组织病理学发现典型的“硫磺样颗粒”,细菌培养阳性,和(或)标本中直接分离出放线菌进行诊断,但并非所有放线菌感染均可产生“硫磺样颗粒”,病原学检查依然是放线菌病确诊的金标准^[5]。放线菌对生长的营养条件要求高,且生长缓慢,以往鉴定方法存在一定局限性,MOLDI TOF、16SrRNA 以及 NGS 能达到较好的鉴定效果。

为统计儿童龋齿放线菌感染的详细资料,笔者以“Actinomyces odontolyticus”为关键词检索 PubMed 数据库,以“龋齿放线菌”为关键词检索万方医学网和中国知网数据库,检索时间为 1958 年 1 月至 2021 年 12 月。纳入患者年龄 < 18 岁的病例,剔除临床资料记录不完善的病例后共收集病例 4 例,全部来自国外,加上本研究报道病例 1 例,共纳入儿童龋齿放线菌感染病例 5 例,详细资料见表 2。纳入的 5 例患儿以败血症和器官脓肿为主,临床症状不典型,主要通过病原学确诊,但有 4 例患儿存在直接或间接的口咽部感染的诱发因素。龋齿放线菌是口咽部的常见菌群,可在患儿机体免疫力下降时通过血液或瘵管侵入机体造成感染。因此,是否存在口咽部感染可能对儿童龋齿放线菌病的诊断具有重要的导向作用,这也从一个侧面反映出口腔卫生的改善对儿童放线菌病预防的积极意义。儿童放线菌病一般预后良好,本研究纳入的 5 例患儿全部治愈,其中包括 1 例严重的脑脓肿患儿。

表 2 儿童龋齿放线菌感染病例临床特点分析

编号	年龄	性别	所致疾病	潜在感染因素	主要临床症状
1 ^[6]	2 岁 6 个月	男	脑脓肿	25 d 前左手脓肿	反复呕吐
2 ^[7]	0 d	男	败血症	母亲孕前根管治疗	早产低出生体质量儿,浅速呼吸、发绀
3 ^[8]	11 岁	女	肺炎	扁桃腺感染	慢性咳嗽 2 年
4 ^[9]	2 岁	男	颈部脓肿	梨状窦瘘	左侧颈前皮下肿块,无其他伴随症状
5	1 岁 4 个月	女	败血症	牙周疾病	间断发热 4 d

治疗放线菌感染传统的治疗方案首选长疗程、大剂量青霉素或阿莫西林,青霉素过敏者可选择红霉素、克林霉素和四环素替代,总治疗时长可达 6~12 个月^[10]。最新的指南推荐的首选治疗方案为静脉注射氨苄西林[50 mg/(kg·d)],分 3~4 次给药,治疗 4~6 周后改用口服青霉素 V(2~4 g/d),疗程 3~6 个月,其中静脉注射氨苄西林可用静脉注射青霉素 G(1 000 万~2 000 万 U/d)替代,治疗 4~6 周^[11]。对于混合感染,可选择 β-内酰胺类药物和 β-内酰胺酶抑制剂,若混合有厌氧菌感染加用甲硝唑。此外,外科手术切除感染组织、脓肿切开引流都是有效的治疗措施,特别是对封闭性脓肿,采用切开引流或清创术治疗效果更佳^[1]。

参考文献

[1] 纪明宇,耿大影. 放线菌临床感染研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(8):815-817.
 [2] JAIN H, SINGH G, ERANKI A. Actinomyces odontolyticus causing meningitis and cervical abscess[J]. Proc

(Bayl Univ Med Cent),2021,34(4):492-493.
 [3] 约根森,普法勒. 临床微生物学手册[M]. 11 版. 王辉,马筱玲,钱渊,等译. 北京:中华医学电子音像出版社,2017:1188-1189.
 [4] 王蔚莎,刘素玲,黄爱伟,等. 龋齿放线菌感染 1 例报道并文献复习[J]. 中国感染与化疗杂志,2019,19(4):357-362.
 [5] BROOK I. Actinomyces: diagnosis and management[J]. South Med J,2008,101(10):1019-1023.
 [6] YESILBAS O, YOZGAT C Y, NIZAM O G, et al. Life-threatening multiple brain abscesses secondary to Actinomyces odontolyticus[J]. Pediatr Int, 2020, 62(11):1307-1310.
 [7] RUEDA M S, HEFTER Y, STONE B, et al. A premature infant with neonatal actinomyces odontolyticus sepsis[J]. J Pediatric Infect Dis Soc,2021,10(4):533-535.
 [8] GRAY A, DO P. The case of the unwanted crystal;a case of pediatric pulmonary Actinomyces odontolyticus[J]. Clin Case Rep,2018,6(7):1230-1231.
 [9] YANAGISAWA R, MINAMI K, KUBOTA N, et al. Asymptomatic subcutaneous cervical mass due to Actino-

myces odontolyticus infection in a pyriform sinusfistula [J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(8):941-942.

- [10] 范碧君, 吴学玲. 免疫功能正常患者播散性放线菌病 1 例报道并文献复习[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(6): 638-644.

- [11] GILBERT D N, CHAMBERS M D, ELIOPOULOS G

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.036

M, et al. *The sanford guide to antimicrobial therapy*[M]. 46th ed. Sperryville, USA: Antimicrobial therapy, Inc, 2016:51.

(收稿日期:2022-09-29 修回日期:2023-01-18)

1 例新型 FGA 基因纯合突变导致的遗传性纤维蛋白缺陷症家系分析*

杨敏¹, 钟硕贤¹, 林荣万¹, 蒙火凤¹, 谭会柳¹, 谭碧玉¹, 陈淑琴², 刘焕亮^{1,3}, 郑丽^{1△}

1. 中山大学附属第六医院临床检验科, 广东广州 510655; 2. 中山大学附属第六医院妇科, 广东广州 510655; 3. 广东省胃肠病学研究所, 广东广州 510655

关键词: 遗传性纤维蛋白缺陷症; 家系分析; 纤维蛋白原; 基因突变

中图分类号: R554. +5

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)06-0862-03

纤维蛋白原(FIB)是一个由 α 链, β 链和 γ 链 3 对多肽链组成的, 由 29 个链间二硫键连接而成的相对分子质量为 340×10^3 的糖蛋白。3 条肽链分别由 FIB α 链(FGA)、FIB β 链(FGB)和 FIB γ 链(FGG) 3 个同源基因编码^[1]。遗传性 FIB 缺陷症(CFD)主要分为 I 型和 II 型两种类型, I 型为 FIB 数量减少, 包括低纤维蛋白血症和无纤维蛋白血症; II 型则为患者血浆中 FIB 数量正常或减少, 但活性水平不成比例的显著降低, 包括异常纤维蛋白血症和低-异常纤维蛋白血症^[2]。CFD 是一种罕见的染色体隐性遗传疾病, 主要是由于 FIB 基因突变导致 FIB 数量或结构异常造成的。临床症状呈现多样性, 包括无症状、出血、血栓形成, 或出血表现和血栓形成同时存在。本研究发现了 1 例 CFD, 经患者及其家属之情同意后, 对此患者及其家属的表型和基因型进行了家系研究, 初步探讨其发病机制, 为该病的研究提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 家系资料 先证者, 女, 45 岁, 15 年前剖宫产曾出现大出血, 进行输血治疗, 此次因“宫腔肿物”需行宫腔镜手术, 术前查凝血功能, 发现凝血功能异常。自述无自发性出血、鼻衄等症状, 否认高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等慢性病史。该家系共 3 代 5 人, 遗传家系图谱见图 1。

1.2 试剂与仪器 日本希森美康 XN-2000 全自动血液分析仪(血常规试剂为原厂配套试剂), 美国沃芬 ACL TOP 血凝分析仪(凝血相关项目试剂为原厂配套试剂), 美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪(肝功能检测试剂为原厂配套试剂), 基因组 DNA 提取试剂盒(Qiagen, 德国), Illumina Novaseq 6000 测序仪(Illumina, 美国)。

1.3 方法

1.3.1 血常规检测及肝功能检测 用希森美康 XN-2000 全自动血液分析仪及其配套试剂对乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝静脉血标本进行血常规检测, 用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪及其配套试剂进行肝功能检测。

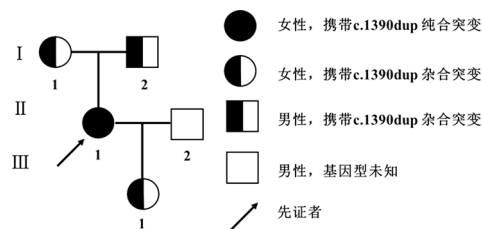


图 1 先证者的家系图

1.3.2 血栓与止血实验室检测 将枸橼酸钠抗凝血标本进行离心(3 000 r/min, 10 min), 然后取上层血浆, 用沃芬 ACL TOP 血凝分析仪及其配套试剂进行凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、FIB(Clauss 法)和 D-二聚体(D-D)检测。同时, 将枸橼酸钠抗凝血标本进行血栓弹力图检测。

1.3.3 基因检测 使用 DNA 提取试剂盒提取先证者及其家属的外周血白细胞基因组 DNA, 然后通过超声破碎并纯化以产生 200~300 bp 的 DNA 片段, 末端标记双脱氧法在 Illumina Novaseq 6000 测序仪上进行正向和反向测序。

2 结果

2.1 血液系列检查结果 先证者与家系成员血常规和肝功能检测均未见异常, 故排除因肝脏疾病等引起的 FIB 缺陷。先证者 PT、TT 均明显延长, FIB 水平

* 基金项目: 中山大学附属第六医院学科建设支撑经费-突出贡献学科(X20210501202200007)。

△ 通信作者, E-mail: zhengli6@mail.sysu.edu.cn。