

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.025

宏基因组测序技术辅助诊断人型支原体及解脲支原体共同感染的成人脑膜炎的临床研究*

袁磊, 赖兰敏, 陈 婧[△]

南昌大学第一附属医院检验科, 江西南昌 330006

摘要:目的 通过 1 例由人型支原体和解脲支原体合并感染的成人脑膜炎诊治情况以及相关文献回顾, 探讨宏基因组二代测序技术(mNGS)在人型支原体和解脲支原体合并中枢神经感染诊断中的应用, 以提高临床医生对此类罕见感染性疾病的诊疗水平。**方法** 总结 2021 年 6 月该院收治的 1 例成年人型支原体及解脲支原体合并感染脑膜炎患者的临床诊疗过程, 以“Mycoplasma hominis”“Ureaplasma urealyticum”“meningitis”和“CSF”为英文关键词, 通过 PubMed 数据库进行文献复习, 检索时间为 2000 年 1 月至 2021 年 6 月。**结果** 患者因严重的头部创伤就诊, 术后出现间歇性发热, 脑脊液生化检测提示急性脑膜炎。临床经验性使用美罗培南、利奈唑胺等抗菌药物抗感染治疗后, 效果不佳, 患者仍反复发热, 原发感染灶不明确, 后将脑脊液进行 mNGS 检测, 报告结果为人型支原体和解脲支原体序列数较高, 随即给予多西环素治疗, 3 d 后患者全身情况得到改善, 症状减轻, 治疗 7 d 后, 蛛网膜下腔出血明显吸收, 双侧额颞部硬膜下积液较之前逐渐减少、消失, 患者身体恢复顺利, 无复发征象。通过文献检索共纳入 23 篇病例报道, 在这些报道中, 有 20 例由人型支原体感染引起脑膜炎, 3 例由解脲支原体感染引起脑膜炎。**结论** mNGS 的发展和临床应用使易被临床误诊的该类罕见病原体感染性疾病的诊疗效率有所提高。

关键词:人型支原体; 解脲支原体; 脑膜炎; 共同感染; 宏基因组二代测序技术

中图法分类号: R512.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)07-0980-04

Clinical study of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* co-infected adult meningitis by metagenomic next-generation sequencing technology assisted diagnosis*

YUAN Lei, LAI Lanmin, CHEN Qiang[△]

Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Abstract: Objective To explore the application of metagenomic next-generation sequencing technology (mNGS) in the diagnosis of *Mycoplasma humanum* and *Mycoplasma urealyticum* complicating central nervous system infection through the diagnosis and treatment situation in a case of adult meningitis co-infected by *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma urealyticum* and a review of related literature, so as to improve the clinicians' diagnosis and treatment level of such rare infectious disease. **Methods** The clinical diagnosis and treatment process in an adult meningitis patients of *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma urealyticum* co-infection admitted and treated in this hospital in June 2021 was summarized. “*Mycoplasma hominis*” “*Ureaplasma urealyticum*” “meningitis” and “CSF” served as the English key words to retrieve the PubMed database from January 2000 to June 2021 for conducting the literature review. **Results** The patient visited the hospital due to severe head trauma and developed intermittent fever postoperatively, the cerebrospinal fluid biochemical tests suggested acute meningitis. After clinical empirical anti-infective treatment with antibacterial drugs such as meropenem, linezolid, which was not effective, the patient still had recurrent fever and the primary foci of infection were unclear. The cerebrospinal fluid was detected by mNGS, which reported high sequence numbers of *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma urealyticum*, and the patient was then given doxycycline treatment, then the systemic condition was improved and the symptoms reduced after 3 d treatment, and after 7 d treatment, the subarachnoid hemorrhage was significantly absorbed, and the bilateral frontotemporal subdural effusion gradually decreased to disappear compared with the previous one, and the patient recovered smoothly with no signs of recurrence. A total of 23 case reports were included in the literature retrieval, in which 20 cases of meningitis were caused by *Mycoplasma hominis* infection and 3 cases were caused by *Ureaplasma urealyticum*

* 基金项目: 江西省教育厅基金项目(GJJ200220); 江西省卫生健康委员会科技项目(SKJP220212485)。

作者简介: 袁磊, 女, 主管技师, 主要从事分子生物学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: 674389899@qq.com。

infection. **Conclusion** With the development of the mNGs technology and its clinical application, the diagnosis and treatment efficiency of infectious diseases with rare pathogens that are susceptible to clinical misdiagnosis has been improved.

Key words: *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; meningitis; co-infection; metagenomic next-generation sequencing

人型支原体和解脲支原体会引起泌尿生殖道感染的常见病原体,是一种条件致病菌^[1],其可以通过孕妇胎盘垂直传播或通过生殖道向上传播,引起宫内感染。人型支原体和解脲支原体可以在分娩时通过产道感染胎儿,引起新生儿中枢神经系统的感染^[2],但在成人中较罕见。使用常规微生物培养的方法检测支原体阳性率低、耗时长,并且结果容易受到培养条件的影响,常导致病原体诊断困难而延误病情。本文报道了 1 例由人型支原体和解脲支原体共同感染的成人脑膜炎病例,通过宏基因组二代测序技术(mNGS)进行检测,分析患者的临床特征、诊治过程,结合相关文献报道进行分析、归纳,以期提高对该类疾病的认识和临床诊治水平。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,男,77 岁,因“从 2 楼坠落导致严重的头部创伤”于 2021 年 6 月 4 日收治入院。患者入院时鼻旁窦血肿、蛛网膜下腔出血和面部多处骨折。入院 5 d 后接受后路 C₃₋₇ 单门板手术和侧方大螺钉固定术,手术成功。术后有间歇性发热,体温为 39.6 °C,颅脑 CT 显示蛛网膜下腔出血和双侧额颞部硬膜下积液,考虑术后出现中枢神经系统感染。

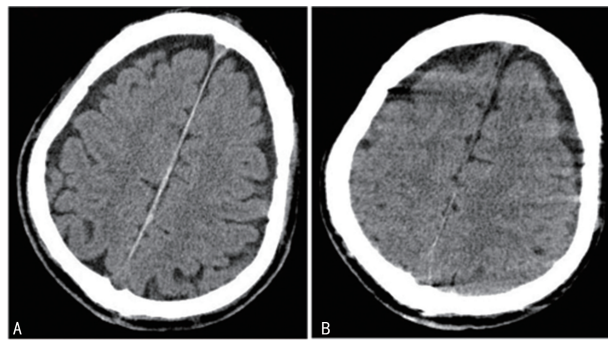
1.2 体格检查 发育正常,表情痛苦,无贫血貌,被动体位,平车推入病房,神志清楚,查体合作。全身皮肤黏膜无黄染,苍白、发绀,有多处擦伤。结膜无苍白,伴轻微充血,双侧瞳孔等大正圆,对光反射灵敏。双肺呼吸音清。心律齐,未闻及杂音,腹软,肝脾未及。

1.3 实验室检查 白细胞计数 $14.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 91.5%,血红蛋白 112 g/L,血小板计数 $123 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 75.10 mg/L,红细胞沉降率 62 mm/h,丙种球蛋白 0.05 ng/mL。脑脊液中白细胞 130 个/ μL ,蛋白质 2 394 mg/L,常规微生物培养阴性。2021 年 6 月 12—21 日先后进行了 4 次脑脊液 mNGS 检测,提示存在人型支原体和解脲支原体序列。为了进一步明确诊断,取脑脊液标本在支原体鉴定培养基(中国江门市凯林贸易有限公司)上进行培养,检测出支原体生长。

1.4 影像学检查 患者颅脑 CT 影像对比见图 1,A 为将抗菌药物调整为多西环素治疗 1 周后 CT 结果(提示大脑镰密度降低),B 为行 mNGS 检查之前未服用多西环素时患者 CT 结果(提示大脑镰密度较高)。

1.5 诊断 (1)多处损伤;(2)支原体性脑膜炎;(3)中枢神经系统感染。

1.6 治疗经过 患者因严重的头部创伤就诊,术后出现间歇性发热,脑脊液生化检测结果提示急性脑膜炎。临床医生经验性使用美罗培南 0.5 g(每日 3 次)+利奈唑胺 300 mL(每日 2 次)等抗菌药物抗感染治疗,效果不佳,患者仍反复发热,于 2021 年 6 月 12 日开始采集脑脊液进行 mNGS 检测,结果为人型支原体和解脲支原体序列数较高,与支原体鉴定培养基结果一致,同时检出了嗜麦芽假单胞菌,但同批 mNGS 结果中阴性对照同样存在少量嗜麦芽假单胞菌序列,且脑脊液的常规微生物培养未有细菌生长,综合实验结果临床判定其为污染菌。脑脊液人型支原体和解脲支原体共同感染诊断明确后,患者于 2021 年 6 月 18 日接受了多西环素治疗,3 d 后全身情况得到改善,发热和呼吸困难等症状减轻,此时复测 mNGS 结果提示支原体序列数明显下降,未再检出嗜麦芽假单胞菌。继续治疗 1 周后颅脑 CT 提示蛛网膜下腔出血明显吸收,双侧额颞部硬膜下积液较之前逐渐减少至消失,患者身体恢复顺利,无复发征象,多西环素治疗 10 d 后患者体温恢复正常,顺利出院。



注:A 为多西环素治疗 1 周后;B 为多西环素治疗前。

图 1 多西环素治疗前后影像变化

2 文献复习

以“*Mycoplasma hominis*”“*Ureaplasma urealyticum*”“meningitis”和“CSF”为英文关键词,通过 PubMed 数据库进行文献复习,检索时间为 2000 年 1 月至 2021 年 6 月,通过文献检索共纳入 23 篇病例报道,在这些报道中,有 20 例由人型支原体感染引起脑膜炎,3 例由解脲支原体感染引起脑膜炎。其中只有 7 例是通过传统培养的方法明确诊断,其余病例均使用了质谱技术、分子生物学方法,如 16S 测序或实时荧光定量 PCR 等手段辅助诊断病原体并给予对症治疗,其中 20 例患者好转,2 例患者死亡,1 例患者复发。在这些病例研究中,治疗手段主要包括脓液引流、清创和特异性抗菌治疗,支原体感染诊断明确之

后最常使用的抗菌药物是多西环素和莫西沙星。值得注意的是,在所有 9 例女性患者中,有 4 例患者在分娩后出现人型支原体感染,2 例解脲支原体感染者中有 1 例在肾移植后发现,另有 1 例患者伴有伯基特淋巴瘤,在乳突切除、鼓室引流和左乙状窦开放术后出现了脑脓肿,经过微生物培养和 16S 基因测序,确诊了解脲支原体感染。

3 讨论

人型支原体和解脲支原体是已知的健康成人泌尿生殖系统中的共生体,它们在大多数健康宿主中的毒性较小,有免疫抑制或者伴其他基础疾病的患者可能会出现明显的感染症状。大多数支原体相关的脑脓肿发生在新生儿,这些感染一般由宫内感染引起^[3]。在成人中,由支原体感染引起颅内感染的途径通常有 3 种:创伤期间的直接污染,手术期间的直接污染或由于泌尿生殖系统外科操作而继发菌血症导致的脑部的感染^[4]。在中枢神经系统毛细血管受损的脑组织中,支原体通过血液循环很容易到达缺血脑组织。

临床上对支原体颅脑感染的了解不够,主要原因可能是相关病例罕见,医生忽略了这种感染的存在,在实验室条件有限时,一般不考虑支原体培养。支原体缺乏细胞壁结构,因此无法通过革兰染色在显微镜下检测,而细菌培养非常缓慢,通常需要 2~5 d,还需要富含精氨酸的特殊琼脂平板,在特定的支原体培养基上,可以形成典型的煎蛋形菌落^[5-6]。对于常规治疗无效且传统方法检测结果为阴性的创伤及术后中枢神经系统感染的患者,在脑脊液革兰染色显示大量中性粒细胞、提示感染时,必须考虑是否存在罕见病原体,如人型支原体和解脲支原体。早期的临床诊断和适当的抗菌药物治疗尤为重要,这有利于避免患者住院时间延长、并发症增加及经济负担加重。本研究通过 mNGS 诊断两种支原体合并感染的脑膜炎病例,用时短,对症治疗后患者预后良好。由于 mNGS 不依赖于特定基因引物的序列扩增,而是将待测标本的所有 DNA 或 RNA 混合测序,与病原体数据库进行比对后获得病原体的分类信息,可以鉴定所有潜在病原体,包括细菌、病毒、真菌和寄生虫等^[7]。在过去的 10 年中,mNGS 不断地被应用于中枢神经系统感染、呼吸道感染、菌血症等疾病诊断中^[8]。有研究表明,在菌血症患者中,mNGS 与血培养有高达 93.7% 的一致性,在接受过经验性抗菌药物治疗的病例中,mNGS 检测的灵敏度优于传统微生物学检测(52.5% vs. 34.2%),且报告周期通常在 2 d 内,可以极大地提高诊疗效率和准确性^[9-11]。mNGS 甚至可以提示比较全面的基因分型及耐药基因信息,可应用于感染性疾病的溯源、检测、分型^[12-14]。在具备检测高效快速、病原体覆盖全面等优点的同时,mNGS 也存在易发生外源性核酸污染、缺乏统一报告标准、人类基因

组限制了检测灵敏度、真菌和胞内菌破壁困难以及相对成本较高等局限性。综合以上优势及不足,可知 mNGS 可以快速检测罕见的、未知的或混合感染的病原体,从而为危重或免疫缺陷患者的疑难感染性疾病提供新的诊断线索,为指导治疗方案制订和改善抗菌药物管理提供新的依据,但其尚不能在临床广泛开展,无法取代传统微生物培养检测技术,目前只能作为临床诊断的一个重要补充检测方法。

综上所述,通过对病例总结及文献的复习可见,本研究报道了人型支原体和解脲支原体同时感染中枢神经系统的罕见病例,并且利用 mNGS 帮助临床医生明确诊断,进行有针对性的抗菌药物治疗。在临床上,必须强调少见病原体的致病性、早期诊断的必要性以及早期干预的重要性。随着 mNGS 越来越广泛地应用于临床,检测平台以及相关的判读标准将会被不断完善,发挥重要作用。

参考文献

- [1] SALZBERG S L, BREITWIESER F P, KUMAR A, et al. Next-generation sequencing in neuropathologic diagnosis of infections of the nervous system[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(4): e251.
- [2] WHITSON W J, BALL P A, LOLLIS S S, et al. Postoperative mycoplasma hominis infections after neurosurgical intervention[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 14(2): 212-218.
- [3] REISSIER S, MASSON R, GUÉRIN F, et al. Fatal nosocomial meningitis caused by *Mycoplasma hominis* in an adult patient: case report and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 48: 81-83.
- [4] BERGIN S M, MENDIS S M, YOUNG B, et al. Postoperative mycoplasma hominis brain abscess: keep it in mind [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2016218022.
- [5] QAMAR Z, TJOUMAKARIS S, PETTENGILL M A, et al. Intracranial mycoplasma hominis infection following emergent craniectomy[J]. *IDCases*, 2021, 25: e01175.
- [6] BRINDA B J, LUDLOW S P, PASIKHOVA Y. Mycoplasma hominis: associated cystitis, pyelonephritis, and bacteremia in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient[J]. *Infect Dis Clin Pract*, 2016, 24(1): 50-51.
- [7] HONG D K, BLAUWKAMP T A, KERTESZ M, et al. Liquid biopsy for infectious diseases: sequencing of cell-free plasma to detect pathogen DNA in patients with invasive fungal disease [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 92(3): 210-213.
- [8] MIAO Q, MA Y Y, WANG Q Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 2): S231-S240.
- [9] MILLER S, NACCACHE S N, SAMAYOA E, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid[J]. *Genome Res*, 2019, 29(5): 831-842. (下转第 986 页)

关研究表明,家庭功能良好的个体可获得更多家庭关怀,期望通过自身努力及家人帮助实现康复,故失志症状较轻^[10]。本研究结果显示,随着社会支持水平升高,患者失志水平越低,提示增加有效社会支持有助于减轻乳腺癌患者失志症状,促进身心健康发展。分析原因:高水平的社会支持与更积极的情绪变化有关,有积极情绪的个体常具备更多的社交,有更高的社会参与度。更多朋友、同事支持也可给患者脆弱心理增加精神力量,患者在面对疾病与压力时,社会支持将转化为社会治疗^[11]。因此,护理人员应充分利用患者的社会条件,调动并完善其支持系统,鼓励患者的家庭、朋友增加对患者关注度,尊重并理解患者,使患者以积极心态和行为面对疾病,减少失志的发生。本研究还发现,乳腺癌患者焦虑、抑郁评分越高,DS-MV 评分也越高,提示负性情绪与乳腺癌患者失志症状具有显著相关性,与杨培金等^[12]报道结果相近。究其原因:患者长期处在焦虑、抑郁状态,不仅影响治疗效果,还可增加志气缺失,甚至自杀等风险,故临床工作中应适当予以心理疏导,缓解患者焦虑、抑郁等负性情绪,降低失志发生风险^[13]。病耻感是绝大多数乳腺癌患者会面临的不良心理状态,内心充斥着“我异于常人”“我好像什么都不能改变”等不良想法,内在羞愧,社会排斥、隔离等病耻感强烈,因而对精神、心理造成直接影响,加重失志症状^[14-15]。建议引入“顺其自然、为所当为”的森田疗法,解除心理疑虑,增强患者对于疾病控制感,提升心理韧性。

综上所述,乳腺癌改良根治术后放化疗患者失志水平较高,主要与化疗/放疗疗程、合并慢性病、PSS 评分、APGAR 评分、CESQ 评分等因素有关。因此,护理人员需针对患者个性化需求提供针对性的干预措施,以此提升患者福祉。

参考文献

- [1] 赵婷婷,明月,张小杰.中青年乳腺癌改良根治术患者抑郁与配偶心理反应及亲密关系的纵向研究[J]. 护理学杂志,2021,36(23):75-78.
- [2] 王萌,张颖,王觉,等.乳腺癌改良根治术并 I 期假体重建术对中青年乳腺癌患者的疗效及对生活质量的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2021,30(6):99-101.

- [3] 赵井芳,孟盈华,褚忠霞,等.叙事护理对癌症患者志气缺失综合征及生活质量的影响[J]. 中国护理管理,2021,21(3):471-476.
- [4] 邓莉莎,庞英,何毅,等.恶性肿瘤患者志气缺失的发生及影响因素分析[J]. 医学与哲学,2017,38(8):75-79.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. 中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.
- [6] 吴秋平,徐栋,吕超然,等.乳腺癌患者术后焦虑、抑郁对生命质量的影响及社会支持的中介作用[J]. 重庆医学,2022,51(2):326-330.
- [7] 阿卜杜瓦热斯·艾尔肯,苏比努尔·阿布莱提,帕孜来提·艾尼瓦,等.461例乳腺癌患者抑郁症和焦虑症患病现状及其影响因素[J]. 实用预防医学,2022,29(3):307-311.
- [8] 肖雪,傅兰,李婷,等.中青年女性乳腺癌患者根治术后放化疗期间失志症候群现状及其影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志,2020,26(15):2005-2010.
- [9] LI Y C, YE H P C, CHEN H W, et al. Posttraumatic growth and demoralization after cancer the effects of patients meaning-making[J]. Palliat Support Care, 2015, 13(5):1449-1458.
- [10] 鲍冠君,米媛媛.乳腺癌患者化疗期间恐惧、出院准备度和家庭功能对生命质量影响的路径分析[J]. 中国实用护理杂志,2021,37(10):721-726.
- [11] 高伟伟,翟清华,单秋菊,等.失志综合征在进展期胃癌术后患者领悟社会支持和生活质量间的中介效应研究[J]. 河南外科学杂志,2021,27(6):71-74.
- [12] 杨培金,张弘娟.肝癌介入术后患者失志综合征与其焦虑、抑郁及希望水平的关系[J]. 国际精神病学杂志,2020,47(6):1231-1233.
- [13] 朱松颖,白华羽,高蔚,等.乳腺癌患者的围手术期抑郁、焦虑症状与癌症复发恐惧感的关系[J]. 中国实用护理杂志,2021,37(23):1806-1810.
- [14] 王硕,吕利明,张立瑶,等.社会关系质量在乳腺癌幸存者病耻感与社交回避及苦恼间的中介效应[J]. 护理学报,2021,28(15):48-53.
- [15] 江飞,周芳,肖华.中青年乳腺癌患者根治术后病耻感的影响因素[J]. 国际精神病学杂志,2022,49(6):1074-1077.

(收稿日期:2023-09-11 修回日期:2023-12-28)

(上接第 982 页)

- [10] WILSON M R, SAMPLE H A, ZORN K C, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2327-2340.
- [11] SIMNER P J, MILLER S, CARROLL K C. Understanding the promises and hurdles of metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for infectious diseases[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(5):778-788.

- [12] 马潇泉,牟干,刘玲,等.感染性病原体二代测序技术研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(11):1754-1760.
- [13] CHIU C Y, MILLER S A. Clinical metagenomics[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(6):341-355.
- [14] 王燕,孙博群,谷钰峰,等.医院感染常见病病原体快速检测方法的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(6):955-960.

(收稿日期:2023-09-10 修回日期:2023-12-05)