

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20234308

· 病例报告 ·

多西环素治疗急性 Q 热失败 1 例

钟添长¹, 李柯莹², 李家春²

(1. 广州中医药大学第八临床医学院, 广东 佛山 528000; 2. 广州中医药大学附属佛山市中医院呼吸内科, 广东 佛山 528000)

[摘要] Q 热是由伯氏考克斯氏体引起的一种世界范围内高致病性的人畜共患疾病。Q 热临床表现不典型, 常规实验室及影像学检查缺乏特异性, 多数患者症状轻微且可自愈。Q 热不是我国法定传染病, 国内缺乏相关的诊治指南, 是一种长期以来被忽视和诊断不足的疾病。本文报告 1 例病例, 通过血液宏基因组二代测序(mNGS)诊断为急性 Q 热, 经 14 d 多西环素治疗发热不退, 后经米诺环素治疗 3 d 病情好转, 旨在提高临床医生对急性 Q 热的认识, 缩短疾病诊治时间。

[关键词] 急性 Q 热; 多西环素; 伯氏考克斯氏体; 宏基因组二代测序; 治疗失败

[中图分类号] R181.3⁺.2 R376⁺.4

A case of failure in the treatment of acute Q fever with doxycycline

ZHONG Tian-chang¹, LI Ke-ying², LI Jia-chun² (1. The Eighth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, China)

[Abstract] Q fever is a highly pathogenic zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii* worldwide. Clinical manifestations of Q fever are atypical, and routine laboratory and imaging examinations lack specificity. Most patients have mild symptoms that can self-resolve. Q fever is not a notifiable infectious disease in China. There is a lack of relevant diagnosis and treatment guidelines, making it a long-neglected and underdiagnosed disease. This article reports a case of acute Q fever diagnosed by metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of blood specimen, who did not respond to 14 days treatment with doxycycline, condition improved after being treated with minocycline for 3 days. The article aims to improve the awareness of acute Q fever among clinicians and shorten the time of diagnosis and treatment.

[Key words] acute Q fever; doxycycline; *Coxiella burnetii*; metagenomic next-generation sequencing; treatment failure

伯氏考克斯氏体是一种专性细胞内革兰阴性杆菌, 是高致病性人畜共患传染病 Q 热的病原体, 其感染剂量非常低, 一个细菌进入肺部足以引起急性感染。菌体可经气溶胶随风传播超过 30 km, 易引起暴发流行。国际上曾有数起 Q 热暴发流行事件, 荷兰是 Q 热暴发病例最多的国家。2019 年珠海出现了我国首起 Q 热暴发事件, 138 人确诊为 Q 热。该病诊断困难, 治疗相对简单, 使用多西环素 14 d 是急性 Q 热的标准治疗方案, 多数患者在 3 d 内热退, 少有治疗 14 d 发热不退的情况。本文报告 1 例

多西环素治疗急性 Q 热 14 d 发热不退后经米诺环素治疗好转的病例, 为诊治该病提供参考。

1 临床资料

1.1 病史 患者, 男性, 34 岁, 因“发热 3 d”入院。入院 3 d 前患者出现发热, 体温 38.5℃, 全身乏力, 周身关节疼痛, 头痛头晕, 咳嗽, 咳少许黄痰, 无鼻塞流涕, 无胸痛气促, 无腹痛, 大小便正常。经某院发热门诊查新型冠状病毒核酸检测阴性; 超敏 C 反应

[收稿日期] 2023-04-04

[作者简介] 钟添长(1996-), 男(汉族), 江西省赣州市人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗呼吸系统疾病研究。

[通信作者] 李家春 E-mail: 398149605@qq.com

蛋白 45.22 mg/L; 中性粒细胞百分比 89.61%; 胸部 CT 显示右肺中叶外侧段小斑片淡薄影, 考虑少许炎症。发热门诊考虑为社区获得性肺炎, 依据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[1] 给予阿莫西林/克拉维酸、酚咖片、乙酰半胱氨酸等治疗后自行离院。后症状反复, 于 3 月 31 日以“发热查因: 右肺炎?”收入该院呼吸科。患者从事鲜肉屠宰工作, 近期无外出旅居史。

1.2 入院查体及辅助检查 入院查体: 体温 37.7℃, 心率 109 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 118/69 mmHg; 全身未见皮疹, 双侧呼吸对称, 双肺叩诊清音, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。感染指标: 降钙素原 40.10 ng/mL, 白细胞总数 $9.89 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $6.63 \times 10^9/L$, 超敏 C 反应蛋白 64.56 mg/L, 淀粉样蛋白 92.00 mg/L, 红细胞沉降率 20 mm/h。肝功能: 丙氨酸转氨酶 182.2 U/L, 天冬氨酸转氨酶 134.5 U/L。凝血八项、常规离子、心功能、肾功能均无异常。血培养、痰培养均未检出致病菌。甲型流感病毒 IgM 抗体、乙型流感病毒 IgM 抗体、呼吸道腺病毒 IgM 抗体、呼吸道合胞病毒 IgM 抗体、登革病毒抗原检测、嗜肺军团菌 IgM 抗体、肺炎支原体 IgM 抗体、Q 热立克次体 IgM 抗体、布氏杆菌凝集试验、肥达氏反应、外斐氏反应等均为阴性。

1.3 诊治经过 患者感染严重, 结合症状及职业史

考虑为社区获得性肺炎或布鲁氏菌感染, 抗感染药物选用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g 静脉滴注每 8 h 一次, 多西环素 0.2 g 静脉滴注每日一次, 联合利福平 0.45 g 口服每日一次^[1-2], 并予护肝、补液等治疗, 3 d 后患者发热、头晕、头痛未缓解, 最高体温 39.1℃, 降钙素原 2.51 ng/mL, 丙氨酸转氨酶 155.7 U/L, 天冬氨酸转氨酶 55.7 U/L。患者为屠宰工人, 考虑特殊病原菌感染可能, 建议行宏基因组二代测序(mNGS)检测, 于入院第 4 天送检外周血 mNGS。入院第 5 天, 患者 mNGS 结果提示伯氏考克斯氏体感染(序列数 17)。患者此前无类似症状, 结合职业因素修正诊断为急性 Q 热肺炎(伯氏考克斯氏体感染), 换用莫西沙星 0.4 g 静脉滴注每日一次联合多西环素 0.2 g 静脉滴注每日一次针对性抗感染治疗, 6 d 后患者头晕、头痛症状消失, 发热不退; 体温在 36.8~39.3℃波动, 降钙素原 0.84 ng/mL, 丙氨酸转氨酶 75.1 U/L, 天冬氨酸转氨酶 30.1 U/L。继续多西环素治疗 3 d, 症状同前, 患者累计使用多西环素 14 d, 治疗效果不佳, 换用二线替代治疗方案, 更改抗菌药物为米诺环素 100 mg 口服每日两次, 3 d 后患者体温降至正常并再未发热, 治疗有效, 继续米诺环素治疗。入院第 20 天复查肝功能、降钙素原、血常规正常, 复查血 mNGS 未检出致病菌, 患者病情好转出院, 口服米诺环素共 14 d。见图 1。

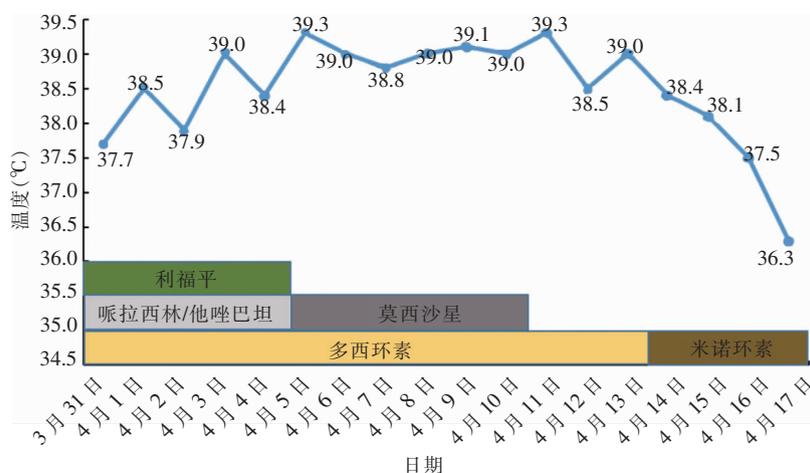


图 1 患者抗菌药物使用时间及体温变化趋势

Figure 1 Duration of patients' antimicrobial treatment and body temperature

2 讨论

Q 热是由伯氏考克斯氏体感染引起的一种自限性人畜共患职业病, 患者多为农民、林业工人、兽医、

屠宰工人及牲畜饲养者。成年男性更有可能感染 Q 热, 与上述职业多为男性有关^[3]。伯氏考克斯氏体的主要宿主是山羊和绵羊, 菌体可随其分娩产物、粪便及尿的气溶胶进入空气随风传播超过 30 km。吸入带菌的气溶胶是人类最常见的感染原因^[4-5]。此

外,寄生虫也可作为传播媒介,如蜱可以通过皮内直接接种病原体或在破损皮肤上排出受污染的粪便感染受害者,人类吸入受污染的蜱粪便亦可被感染^[6]。

伯氏考克斯氏体感染人体,中位潜伏期为 18 d,平均潜伏期 20 d,预计 95% 的病例会在接触后 7~32 d 发病^[7]。Q 热临床表现具有不典型性,分为急性 Q 热和慢性 Q 热。急性 Q 热最常见表现包括发热样流感症状、非典型肺炎及急性肝炎,常见症状为发热(91%)、头痛(51%)、肌肉酸痛(37%)、关节痛(27%)和咳嗽(34%)^[8],且可能发展为慢性 Q 热。既往有血管移植物、心脏瓣膜病变、血栓形成、免疫功能低下、抗磷脂抗体阳性和 40 岁以上男性是患慢性 Q 热的危险因素^[9],约 1%~5% 的病例存在上述因素,常表现为感染性心内膜炎、血管炎、骨关节感染,以及慢性疲劳综合征,亦有引发心肌炎的报道^[10]。血清学是主要的检测方法。伯氏考克斯氏体感染人体后可诱导产生 I、II 期抗体,抗体在临床症状发作后 7~14 d 出现,IgM 或 IgG 抗体滴度在 3~6 周内增加四倍可以诊断为急性 Q 热^[11]。聚合酶链反应(PCR)对血清阴性患者的急性 Q 热检测敏感度高,是早期诊断的有效工具,但因操作技术要求高,常用于试验研究。回顾本例诊断过程,常规检查未明确致病菌,患者入院第 2 天(发热第 5 天)曾行血清 Q 热立克次体 IgM 抗体检测,结果呈阴性,因抗体通常在临床症状发生 1~2 周后产生,故该方法不适用于早期急性 Q 热的检测,而适用于回顾性诊断,对临床诊治决策作用有限。mNGS 对患者送检标本中所有来源核酸行无差别基因测序,可以客观、准确地检测出标本中的病原微生物,包括细菌、真菌、病毒、寄生虫等,对于不明原因的感染性疾病,传统检测方法无法明确病原体且经验性治疗后患者病情仍迁延不愈时,可将 mNGS 作为首选检测手段^[12],本病例最终通过血液 mNGS 检测才明确急性 Q 热诊断。

本病例诊断相对及时,但治疗过程曲折,是国内首例使用多西环素 14 d 治疗急性 Q 热发热不退的案例^[13-16]。急性 Q 热的临床表现具有高度可变性,大多数病例无症状(60%)或症状轻微(36%~38%),2%~4% 症状严重需住院治疗。该病具有自限性,未经治疗的患者平均发热持续 10 d。急性 Q 热首选多西环素治疗 14 d,大多数病例在治疗 72 h 内退热,对多西环素存在禁忌时,米诺环素、克拉霉素、磺胺甲噁唑可作为替代选择^[17-18]。回顾治疗过程,患者发热、头晕、头痛,入院时降钙素原高,感染严重,结合患者屠宰工人的职业史,考虑布鲁氏菌病可能。入院当天(发热第 3 天)予多西环素抗感染治

疗,入院第 5 天依据 mNGS 结果确诊为急性 Q 热,说明多西环素治疗正确,但本患者使用多西环素 5 d 却反复发热,伴有头晕、头痛,考虑该患者患合并有中枢神经系统症状的急性 Q 热。文献^[19]提示伯氏考克斯氏体对喹诺酮类药物敏感,且该药物可以透过血脑屏障,适用于伴有中枢神经系统症状的患者,遂用莫西沙星联合多西环素治疗 6 d,患者除发热外其余症状均消失。不经治疗的患者约 10 d 热退,而该患者疾病诊断明确,足量足疗程多西环素治疗 14 d 后却反复发热,这在急性 Q 热的治疗史上罕见。国内报道^[13-15]的急性 Q 热病例治疗相对简单,多西环素治疗有效,一般 1~7 d 即可退热,未见换用二线替代方案治疗的报道。周经纬等^[16]报道一例经血液 mNGS 确诊为急性 Q 热经多西环素治疗至第 9 天热退的患者,是长时间多西环素治疗急性 Q 热的案例。伯氏考克斯氏体可通过维持细胞膜完整性,减少蛋白复制,抗细胞凋亡,激活抗氧化应激防御等机制维持感染^[20]。考虑伯氏考克斯氏体对多西环素不敏感,换用替代方案米诺环素治疗 3 d 后热退并再未发热。

米诺环素是在四环素的基础上将 4 位的二甲氨基导入 7 位,其独特的结构改造使抗菌活性提高至四环素的 8~12 倍,并避免了耐药性。病原菌对四环素类耐药主要有三种机制:主动外排泵、四环素的酶促降解和核糖体保护。米诺环素保留了对其他四环素类药物耐药生物体的抗菌活性,适用于对其他四环素类耐药的菌株,是四环素类药物中抗菌作用最强的抗生素^[21]。米诺环素与多西环素具有基本相同的抗菌谱,革兰阳性菌、革兰阴性菌、非典型病原体、立克次氏体和其他不常见传染性病原体如布鲁氏菌、类鼻疽伯克霍尔德菌、炭疽杆菌、鼠疫耶尔森菌和伯氏考克斯氏体等均对其敏感。当选择四环素类药物治疗时,首选多西环素,但米诺环素较多西环素脂溶性和生物利用度更高,组织渗透性和抗菌活性更强,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、立克次氏体、不动杆菌等活性更高,当多西环素用于经验性治疗效果不佳时,可考虑用米诺环素替代^[22]。多西环素治疗失败的原因可能是伯氏考克斯氏体通过增加 DnaK、GroEL、DegP、TolB 等维持细胞膜完整性蛋白的表达,以及减少 SecA 等细胞膜转运蛋白的表达来维持细胞膜的稳定性,使多西环素不易透过细胞膜,米诺环素因更高的脂溶性和更强的渗透性更易进入菌体从而发挥抗菌作用^[20]。

发热是呼吸科患者常见的症状。临床表现缺乏特异性的感染性发热应结合患者职业史选择经验性

抗感染药物治疗,当效果不佳且常规检测不能找到病原体时应尽早行 mNGS 等检测,缩短疾病诊断时间。在急性 Q 热的治疗中,莫西沙星可减轻头晕、头痛等中枢神经系统症状,多西环素是首选治疗方案的药物,治疗效果不佳时可及时换用米诺环素,有助于减轻患者症状,缩短病程和住院时间,但此病例为个案,仍需更多的临床实践论证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
Chinese Society of Respiratory Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult community-acquired pneumonia in China (2016 edition)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 39(4): 253-279.
- [2] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(12): 705-710.
Editorial Committee of Chinese Journal of Infectious Diseases. Expert consensus on the management of brucellosis[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2017, 35(12): 705-710.
- [3] Snedeker KG, Sikora C. Q fever in Alberta, Canada: 1998-2011[J]. Zoonoses Public Health, 2014, 61(2): 124-130.
- [4] EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific opinion on Q fever[J]. EFSA J, 2010, 8(5): 1595.
- [5] Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, et al. Wind in November, Q fever in December[J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10(7): 1264-1269.
- [6] Bolaños-Rivero M, Carranza-Rodríguez C, Rodríguez NF, et al. Detection of *Coxiella burnetii* DNA in peridomestic and wild animals and ticks in an endemic region (Canary Islands, Spain)[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2017, 17(9): 630-634.
- [7] Todkill D, Fowler T, Hawker JI. Estimating the incubation period of acute Q fever, a systematic review[J]. Epidemiol Infect, 2018, 146(6): 665-672.
- [8] Tissot-Dupont H, Raoult D. Clinical aspects, diagnosis, and treatment of Q fever[M]. Rickettsial diseases: CRC Press, 2007: 303-314.
- [9] Melenotte C, Protopopescu C, Million M, et al. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the French national reference center for Q fever[J]. JAMA Netw Open, 2018, 1(4): e181580.
- [10] Raoult D, Million M, Thuny F, et al. Chronic q fever detection in the Netherlands[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(11): 1170-1171.
- [11] Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, et al. Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013; recommendations from CDC and the Q fever working group[J]. MMWR Recomm Rep, 2013, 62(RR-03): 1-30.

- [12] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 681-689.
Editorial Committee of Chinese Journal of Infectious Diseases. Clinical practice expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(11): 681-689.
- [13] 杨丽清, 何义菊, 刘婷, 等. 急性 Q 热继发巨噬细胞活化一例[J]. 华西医学, 2022, 37(8): 1278-1280.
Yang LQ, He YJ, Liu T, et al. A case of acute Q fever secondary to macrophage activation[J]. West China Medical Journal, 2022, 37(8): 1278-1280.
- [14] 焦晓丹, 于婧, 吕静, 等. 急性 Q 热引起高热、肝损伤 1 例并文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(10): 759-763.
Jiao XD, Yu J, Lv J, et al. High fever and liver injury caused by acute Q fever: a case report and literature review[J]. International Journal of Respiration, 2022, 42(10): 759-763.
- [15] 赵锐, 许德荣, 张伟. mNGS 诊断 1 例 Q 热病例报告[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3): 745-747.
Zhao R, Xu DR, Zhang W. Case report of a case of Q fever diagnosed by mNGS[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2021, 39(3): 745-747.
- [16] 周经纬, 夏岷, 崔昌星, 等. 血液宏基因组二代测序检测确诊 Q 热 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 484-487.
Zhou JW, Xia D, Cui CX, et al. A case report of acute Q fever confirmed by blood mNGS test[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(4): 484-487.
- [17] Spyridaki I, Psaroulaki A, Vranakis I, et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of tigecycline against *Coxiella burnetii* and comparison with those of six other antibiotics[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(6): 2690-2692.
- [18] Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C. Q fever: clinical manifestations and treatment[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(5): 529-539.
- [19] Drancourt M, Raoult D, Xeridat B, et al. Q fever meningoencephalitis in five patients[J]. Eur J Epidemiol, 1991, 7(2): 134-138.
- [20] Zuñiga-Navarrete F, Flores-Ramirez G, Danchenko M, et al. Proteomic analysis revealed the survival strategy of *Coxiella burnetii* to doxycycline exposure[J]. J Proteomics, 2019, 208: 103479.
- [21] Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(4): a025387.
- [22] Carris NW, Pardo J, Montero J, et al. Minocycline as a substitute for doxycycline in targeted scenarios: a systematic review[J]. Open Forum Infect Dis, 2015, 2(4): ofv178.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:钟添长,李柯莹,李家春. 多西环素治疗急性 Q 热失败 1 例[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(9): 1110-1113. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234308.

Cite this article as: ZHONG Tian-chang, LI Ke-ying, LI Jiachun. A case of failure in the treatment of acute Q fever with doxycycline[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(9): 1110-1113. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234308.