

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20234369

· 病例报告 ·

脑脊液 mNGS 协助诊断新型布尼亚病毒脑炎 1 例

刘久江, 石颖, 郑瑞强

(苏北人民医院重症医学科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒侵犯神经系统可引起发热伴血小板减少综合征脑炎, 其临床表现无特异性, 病原学检测困难, 临床医生对此认识不足, 容易误诊、漏诊。本文报告 1 例 59 岁男性患者, 以发热、血小板减少、意识障碍及多器官功能衰竭为主要临床表现, 临床考虑病毒性脑炎但无病原学证据, 遂行脑脊液宏基因组学二代测序检测出新型布尼亚病毒, 给予利巴韦林治疗后病情好转。

[关键词] 发热伴血小板减少综合征; 脑炎; 新型布尼亚病毒; 脑脊液; 宏基因组学二代测序; mNGS

[中图分类号] R512.3

Metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid assisted in the diagnosis of novel Bunyavirus encephalitis: a case report

LIU Jiu-jiang, SHI Ying, ZHENG Rui-qiang (Department of Critical Care Medicine, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, China)

[Abstract] Severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus can invade the nervous system and cause severe fever with thrombocytopenia syndrome encephalitis. Its clinical manifestations are non-specific, and pathogen detection is difficult. Clinicians have insufficient awareness, leading to potential misdiagnosis and underdiagnosis. This article reports a 59-year-old male patient with clinical major manifestations including fever, thrombocytopenia, consciousness disorders, and multiple organ failure. Viral encephalitis was considered clinically, but there was no pathogenic evidence. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of cerebrospinal fluid detected a novel Bunyavirus. After treatment with ribavirin, the patient's condition improved.

[Key words] severe fever with thrombocytopenia syndrome; encephalitis; Bunyavirus; cerebrospinal fluid; metagenomic next-generation sequencing; mNGS

发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus, SFTSV)侵犯神经系统可引起发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)脑炎, 临床上病毒检测、分离往往较为困难。尽管在诊断技术方面取得了重大进展, 但大多数病例中脑炎的病原体仍未确定。宏基因组学二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)是一种新兴的方法, 通过消除对单个病原体检测的需要^[1], 在脑炎的诊断过程中提供了一个潜

在的突破。现报告 1 例脑脊液 mNGS 协助诊断新型布尼亚病毒脑炎的病例, 以提高临床医生对 SFTS 脑炎认识, 避免误诊、漏诊, 认识 mNGS 检测在中枢神经系统病毒感染诊断中的价值。

1 病历资料

1.1 病史 患者男性, 59 岁, 汉族, 江苏仪征人, 农民, 2022 年 5 月 10 日因“发热、乏力 7 d, 意识模糊 1 d”入院。患者 7 d 前无明显诱因出现发热(自测

[收稿日期] 2023-04-19

[基金项目] 江苏省十四五医学重点学科项目(JSDW202217)

[作者简介] 刘久江(1988-), 男(汉族), 江苏省高邮市人, 主治医师, 主要从事重症感染相关研究。

[通信作者] 郑瑞强 E-mail: 13952721411@163.com

体温 38.6℃)、乏力,外院就诊予以口服药物治疗后热峰稍有下降,但仍感乏力。1 d 前患者出现意识模糊,交流障碍,对答不切题,收治当地医院重症监护病房(ICU),治疗后症状无明显缓解,为进一步治疗收入我院。

1.2 既往史和查体 既往有 2 型糖尿病史。体格检查:体温 36.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸 14 次/min,血压 85/45 mmHg,氧饱和度 99%;昏迷,烦躁不安,刺痛屈曲。双瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光迟钝。颈软,无抵抗,气管插管。生理反射存在,病理征未引出。入院诊断:脑炎?多脏器功能衰竭。

1.3 辅助检查 白细胞计数 $7.88 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $4.57 \times 10^9/L$,血小板计数 $30 \times 10^9/L$,血红蛋白 133 g/L,淋巴细胞计数 $2.36 \times 10^9/L$,单核细胞计数 $0.95 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞计数为 0;血浆纤维蛋白原测定 2.21 g/L,活化部分凝血活酶时间测定 56.5 s,D-二聚体(D-D) $0.8 \mu\text{g/mL}$;丙氨酸转氨酶(ALT)621 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)509 U/L,乳酸脱氢酶 441 U/L,碱性磷酸酶 67 U/L,血尿素 10.2 mmol/L,血肌酐 $88 \mu\text{mol/L}$;超敏 C 反应蛋白 11.17 mg/L;降钙素原 0.11 ng/mL;肌钙蛋白 I 0.3 ng/mL ;感染标记物结果:乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒检测均为阴性。脑脊液:压力 85 mmH₂O,无色透明;白细胞数 $4 \times 10^6/L$,单个核细胞数 $3 \times 10^6/L$,多形核白细胞数 $1 \times 10^6/L$,潘氏试验阴性;蛋白 0.65 g/L,氯化物 131 mmol/L,葡萄糖 8.44 mmol/L;细菌涂片、培养均阴性,单纯疱疹病毒 I 型 IgM、EB 病毒壳抗原 IgM、柯萨奇病毒 B 组 IgM 检测均阴性。头颅+胸部+全腹部 CT 平扫未见明显异常,患者头颅 CT 图像见图 1。



图 1 患者头颅 CT 图像

Figure 1 CT image of patient's head

1.4 诊疗经过 患者入院后予呼吸机辅助呼吸,抗休克治疗,输血浆及血小板等支持治疗。结合患者临床表现及检查考虑为病毒性脑炎,多脏器功能衰竭,入院立即予以阿昔洛韦、利巴韦林抗病毒及哌拉西林/他唑巴坦细菌感染治疗。为明确诊断送脑脊液 mNGS,2 d 后检测结果报告为新型布尼亚病毒,检出序列数 280,覆盖度 63.27%。遂停用哌拉西林/他唑巴坦、阿昔洛韦,继续予以利巴韦林治疗。5 d 后患者凝血功能及血小板计数明显改善,血压稳定,神志转清,予以脱机拔管后转当地医院继续治疗。1 个月后随访患者恢复良好,无其他不适。

2 讨论

SFTSV 是 2009 年由我国科学家首次分离出的一种新型病毒,该病毒感染与蜱虫叮咬传播有关^[2]。患者感染 SFTSV 后多以发热、乏力等为首发症状,可伴有肌痛、淋巴结肿大、腹痛、腹泻等症状,部分患者病情进展迅速,可发展为多器官功能障碍。SFTSV 导致脑炎的机制尚不完全明确,但有研究^[3]表明其具有嗜神经性。在动物试验中,在小鼠腹腔注射 SFTSV 3 h 后病毒即侵入小鼠脑部,且脑部病毒载量在 24 h 后呈指数增长。据统计 SFTS 患者中有 13%~34% 可并发脑炎^[4-6]。并发脑炎的患者病死率高达 43.3%^[4]。Park 等^[5]发现单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)升高的 SFTS 患者脑脊液中常检测到 SFTSV。这些发现表明,SFTSV 可能直接侵入中枢神经系统,以及脑脊液中相关的细胞因子水平升高可能在 SFTS 脑炎的发病机制中发挥重要作用。该患者虽然无明确蜱虫叮咬史,但其居住地为丘陵农村地区,其工作生活过程中可能会接触到蜱虫。该病例急性起病,表现为发热、乏力、血小板减少、意识障碍、多器官功能衰竭等,结合脑脊液 mNGS 检查结果及影像结果,符合新型布尼亚病毒感染合并脑炎诊断。

由于病毒感染引起的脑炎病死率高,因此一直是世界范围内公共卫生关注的重点。但是由于病原体的多样性和检测方法缺乏标准化,所以中枢神经系统病毒感染的脑脊液常规检测的敏感性一直较低。mNGS 是一种快速的、精确的、从简单到复杂疾病的分子诊断方法。mNGS 已经释放了超过 43 000 个微生物基因组,其中包括 38 000 种细菌和 5 000 种病毒^[1]。这些庞大的微生物基因组数量对 mNGS 的

微生物病原体的检测具有重要意义^[7-8]。Wilson 等^[9]在 2014 年首次使用 mNGS 来识别 1 例脑膜脑炎患者脑脊液中的钩端螺旋体,此后人们对应用 mNGS 技术从脑脊液标本中全面识别感染源产生了极大的兴趣。许多已发表的病例报告和临床研究^[10-13]表明,mNGS 应用于脑脊液病原体鉴定取得了巨大成功。2020 年《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》^[14]推荐对于病原学不明确的疑似中枢神经系统病毒感染患者,mNGS 可作为二线首选检测手段。2023 年《病毒性脑(膜)炎病原体诊断技术应用专家共识》^[15]推荐对于怀疑未知、罕见病原体感染的急重症脑(膜)炎患者,可首选脑脊液 mNGS。但 mNGS 检测价格昂贵,所需设备复杂,目前还不能替代传统检测方法,仅是常规检测方法不能或者检出困难病原体的一种补充手段。该例患者考虑病毒性脑炎合并多脏器功能衰竭,病情危重,对检验时效性、准确性要求高,传统病毒检测方法准确性低或时效性低,mNGS 能很快识别病原体后明确诊断,对该患者的早期诊断、成功救治发挥了重要作用。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Fournier PE, Dubourg G, Raoult D. Clinical detection and characterization of bacterial pathogens in the genomics era[J]. *Genome Med*, 2014, 6(11): 114.
- [2] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1523 - 1532.
- [3] Chen R, Li Q, Chen HM, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus replicates in brain tissues and damages neurons in newborn mice[J]. *BMC Microbiol*, 2022, 22(1): 204.
- [4] Cui N, Liu R, Lu QB, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus-related human encephalitis[J]. *J Infect*, 2015, 70(1): 52 - 59.
- [5] Park SY, Kwon JS, Kim JY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy/encephalitis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(4): 432. e1 - 432. e4.
- [6] Deng BC, Zhou B, Zhang SJ, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80802.
- [7] Sherry NL, Porter JL, Seemann T, et al. Outbreak investiga-

tion using high-throughput genome sequencing within a diagnostic microbiology laboratory[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(5): 1396 - 1401.

- [8] Padmanabhan R, Mishra AK, Raoult D, et al. Genomics and metagenomics in medical microbiology[J]. *J Microbiol Methods*, 2013, 95(3): 415 - 424.
- [9] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2408 - 2417.
- [10] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2327 - 2340.
- [11] Liu LL, Guo LY, Dong J, et al. Next-generation sequencing technology as a powerful detection and semi-quantitative method for herpes simplex virus type 1 in pediatric encephalitis[J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(2): 273 - 276.
- [12] Perlejewski K, Bukowska-Oško I, Rydzanicz M, et al. Next-generation sequencing in the diagnosis of viral encephalitis: sensitivity and clinical limitations[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16173.
- [13] Kang ZL, Jin X, Wei N, et al. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for diagnosis of atypical herpes simplex encephalitis[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(10): 3000605211049 645.
- [14] 《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 Board 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.
- [15] 中国初级卫生保健基金会病原检测专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会分子诊断学分会, 中国研究型医院学会神经科学专委会脑炎协作组. 病毒性脑(膜)炎病原体诊断技术应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(9): 648 - 657. China Primary Health Care Foundation Professional Committee of Pathogen Detection, Molecular Diagnostics Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Encephalitis Group of the Neuroscience Committee of Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on the application of pathogenic diagnostic techniques for viral encephalitis and meningitis[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(9): 648 - 657.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:刘久江,石颖,郑瑞强. 脑脊液 mNGS 协助诊断新型布尼亚病毒脑炎 1 例[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(9): 1107 - 1109. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20234369.

Cite this article as: LIU Jiu-jiang, SHI Ying, ZHENG Rui-qiang. Metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid assisted in the diagnosis of novel Bunyavirus encephalitis: a case report[J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22(9): 1107 - 1109. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234369.