

• 病例研究 •

二代测序技术诊断糖尿病酮症酸中毒患者肺部金黄色葡萄球菌感染一例报道并文献复习



扫描二维码
查看原文

王茜¹, 王岷², 吴文颖¹, 梁冉冉²

【摘要】 二代测序(NGS)是一种新的分子生物学技术。本文报道1例糖尿病酮症酸中毒伴肺部影像学明显改变患者,经痰培养、痰病理检查等不能明确病原体,经验性用药效果不佳,后通过支气管肺泡灌洗液(BALF)行NGS确诊为肺部金黄色葡萄球菌感染,调整治疗方案后患者病情好转出院,这为临幊上常规检查不能明确病原体、经验性抗感染治疗效果不佳的肺部感染患者的诊疗提供一定借鉴。

【关键词】 肺炎; 肺部感染; 糖尿病酮症酸中毒; 金黄色葡萄球菌; 二代测序; 病例报告

【中图分类号】 R 563.1 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.136

王茜, 王岷, 吴文颖, 等.二代测序技术诊断糖尿病酮症酸中毒患者肺部金黄色葡萄球菌感染一例报道并文献复习[J].实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30(6): 136-140. [www.syxnf.net]

WANG Q, WANG M, WU W Y, et al. Diagnosis of pulmonary staphylococcus aureus infection in patients with diabetic ketoacidosis by next-generation sequencing technology: a case report and literature review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(6): 136-140.

Diagnosis of Pulmonary Staphylococcus Aureus Infection in Patients with Diabetic Ketoacidosis by Next-generation Sequencing Technology: a Case Report and Literature Review WANG Qian¹, WANG Min², WU Wenyi¹, LIANG Ranran²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Department of Respiratory and Critical Care, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

Corresponding author: WANG Min, E-mail: 13012996221@163.com

【Abstract】 Next-generation sequencing (NGS) is a new molecular biology technology. This paper reports a case of diabetic ketoacidosis with obvious changes in lung imaging. The pathogen could not be identified by sputum culture and sputum pathology, and the empirical medication effect was poor. Ultimately, the diagnosis of pulmonary aureus infection was confirmed by NGS of bronchoalveolar lavage fluid, and the treatment regimen was adjusted, resulting in a favorable outcome. This provides some reference for the diagnosis and treatment of patients with pulmonary infection who can not identify the pathogen by routine clinical examination and has poor effect of empirical anti infection treatment.

【Key words】 Pneumonia; Pulmonary infection; Diabetic ketoacidosis; Staphylococcus aureus; Next-generation sequencing; Case reports

糖尿病是临床常见的慢性代谢性疾病,其易并发各种感染,其中并发肺部感染的概率高达45%左右^[1-2]。革兰阳性菌是肺部感染的主要致病菌之一,其中金黄色葡萄球菌最为常见^[3]。金黄色葡萄球菌可以引发肺部、手术创口及皮肤软组织等多部位感染,而及早诊治对患者的预后改善非常重要^[4-5]。目前,病原菌的检测方法主要有微生物培养技术、血清学病原体抗原抗体的检测、涂片染色镜检、特定病原体的多重PCR技术等^[6],但上述检测方法所需时间较长、

阳性率较低、容易受到外界影响且目标病原谱窄,不能尽快确定病原菌,导致患者不能尽早进行对症治疗。2014年,WILSON等^[7]报道了全球首例应用二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术诊断的感染性疾病。之后NGS技术被逐渐认可及推广,为临幊上未知病原菌的诊断提供了思路^[8]。本文主要报道1例应用NGS技术诊断为肺部金黄色葡萄球菌感染的糖尿病酮症酸中毒患者,并进行文献复习,以期为NGS用于病原菌的检测提供证据。

1 病例简介

患者,男性,58岁,主因“口干、消瘦、乏力1个月,心悸、胸闷1 h”而于2020-12-19入住山东中医药大学第二附属医院内分泌科,后因“肺部感染”于2020-12-28转入

1.250014 山东省济南市, 山东中医药大学

2.250001 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 王岷, E-mail: 13012996221@163.com

该院呼吸科。患者主要表现为阵发性咳嗽伴胸闷、气促、憋喘，左侧胸部隐痛，深呼吸时疼痛明显。既往史及家族史：入院前1周确诊为2型糖尿病酮症酸中毒，其父及一弟有糖尿病史。实验室检查结果：空腹血糖为27.0 mmol/L（参考范围：3.9~6.1 mmol/L），二氧化碳结合力为16.5 mmol/L（参考范围：22.0~27.0 mmol/L），pH值为7.13（参考范围：7.35~7.45），二氧化碳分压为39 mm Hg（1 mm Hg=0.133 kPa）（参考范围：35~45 mm Hg），氧分压为93 mm Hg（参考范围：80~100 mm Hg），碳酸氢根为12.4 mmol/L（参考范围：21.0~25.0 mmol/L），剩余碱为-5.5 mmol/L（参考范围：-3.0~3.0 mmol/L），白细胞计数为 $16.8 \times 10^9/L$ （参考范围： $3.5 \times 10^9/L$ ~ $9.5 \times 10^9/L$ ），中性粒细胞百分比为89.5%（参考范围：40.0%~75.0%），铁蛋白>1 650 μg/L（参考范围：22~322 μg/L），细胞角蛋白19片段为4.27 μg/L（参考范围：0~4.00 μg/L），降钙素原为1.9 μg/L（参考范围：0~0.5 μg/L），超敏C反应蛋白为278.2 mg/L（0~3.0 mg/L），尿酮体（+），尿白细胞为10 344个/μl（参考范围：0~10个/μl），余指标无异常。2020-12-24，患者胸部平扫+CTA检查结果显示：（1）胸部CT见双肺多发异常密度灶，见图1，首先考虑为感染性病变，建议临床查病原体并治疗后复查以排除转移瘤；（2）肺动脉CTA检查未见明显异常。痰病理检查未见癌细胞；痰真菌培养先后见光滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌；痰培养检查见洋葱伯克霍尔德菌，根据其药敏试验结果继续给予头孢呋辛、伏立康唑治疗，另加用左氧氟沙星抗感染治疗2 d，效果欠佳。为进一步明确诊断，与患者多次沟通后于2020-12-29行纤维支气管镜检查，镜下见双肺各级支气管开口通畅，未见新生物，除右肺中叶支气管黏膜略充血、可吸出少量白色脓性分泌物外，余各级支气管黏膜无明显充血、水肿。左肺上叶舌段、右肺中叶支气管行肺泡灌洗，右肺中叶支气管行毛刷检查、病原学及病理检查，结果显示：毛刷未见癌细胞，右肺中叶黏膜黏液及炎性渗出物内见少许纤毛柱状上皮。2020-12-31，支气管肺泡灌洗液NGS结果显示：主要致病菌为金黄色葡萄球菌，检出序列数为21 386，其他微生物因序列数较低不考虑为致病菌，见表1，故停用伏立康唑，于2021-01-01加用苯唑西林治疗。2021-01-07，复查胸部CT显示，局部病灶有所吸收，见图2。使用苯唑西林治疗8 d后，肺部影像学虽有所吸收，但患者仍有咳嗽、胸闷、气促，考虑为耐药金黄色葡萄球菌，2021-01-09将抗生素升级为万古霉素以加强抗感染治疗，7 d后患者咳嗽、咳痰明显减轻，无胸闷、气促，未诉其他不适。2021-01-16，患者病情好转出院。2021-03-05，患者来院复查胸部CT显示，病灶明显吸收，见图3，患者自述已无任何不适症状。

2 文献复习

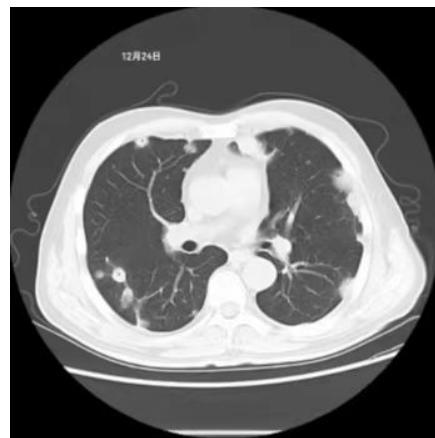
以“二代测序”“肺部感染”和“支气管肺泡灌洗液”为关键词，计算机检索中国知网自建库至2022年3月发表的相关文献，纳入1篇文献^[9]；以“NGS”“pulmonary infection”和“BALF”为关键词，计算机检索PubMed自建库至2022年3月发表的相关文献，纳入6篇病例报告^[10~15]。7篇文献共包括10例肺部感染患者，均经常规检测方法不能明确诊断，行支气管肺泡灌洗液NGS后，明确病原菌并给予对症治疗，其中9

例患者好转、1例患者死亡，见表2。

3 讨论

NGS又称为大规模并行测序，其是获取大量基因组信息的有效方法。NGS技术主要围绕合成测序，其核心思想是边合成边测序，即通过捕捉新合成末端的标记来确定DNA序列。NGS技术不依赖传统的微生物培养，可直接对标本进行病原菌检测，并将其DNA/RNA与数据库进行匹配，以确定疑似病原体的种类、比例及所携带的耐药、毒力基因信息，能快速、精准地检测出临床样本中的疑似致病菌^[16~17]。此外，NGS技术能同时对上百万甚至数十亿的DNA分子进行测序^[18]，这极大地提高了测序效率，其已逐渐成为目前病原微生物研究领域广泛应用的测序手段^[19]。

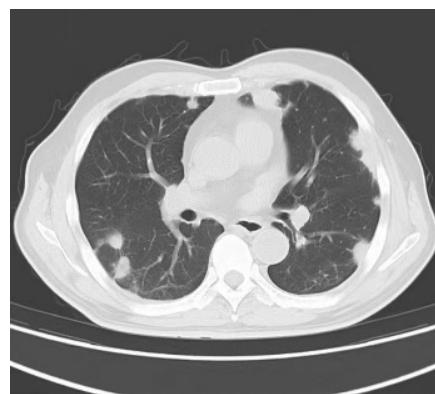
本研究通过文献复习获得10例肺部感染患者的病历资料，其均采用多种常规检测方法不能明确诊断，行支气管肺泡灌洗液NGS后，明确病原体并给予对症治疗。本例患者行支气管肺泡灌洗液NGS前，同样未明确诊断，经验性用药效



注：双侧纹理增强，双肺弥漫性分布多个大小不等的结节样、类结节样、斑片状、条索样高密度影，部分呈实性密度，密度不均匀，部分病灶内见气体密度影，边缘不光滑，双侧胸膜局部增厚

图1 2020-12-24患者胸部CT检查结果

Figure 1 Results of chest CT examination of patient on December 24, 2020



注：双肺多发异常密度灶，部分病灶较前气体密度消失、实性成分增多

图2 2021-01-07患者胸部CT检查结果

Figure 2 Results of chest CT examination of patient at January 7, 2021



注：大部分病灶吸收好转，仅留有部分纤维条索

图3 2021-03-05患者胸部CT检查结果

Figure 3 Results of chest CT examination of patient at March 5, 2021

表1 患者肺泡灌洗液NGS结果

Table 1 NGS results of alveolar lavage of patient

检测流程	属	检出序列数	种	检出序列数
RNA	葡萄球菌属	606	表皮葡萄球菌	208
	二氧化碳嗜纤维菌属	559	颗粒二氧化碳嗜纤维菌	424
			牙龈二氧化碳嗜纤维菌	48
	韦荣球菌属	369	小韦荣球菌	275
			球形韦荣球菌	17
	马拉色菌属	45	人类痘病毒4型	20
			金黄色葡萄球菌	21 386
	韦荣球菌属	7 707	小韦荣球菌	6 839
			链球菌属	1 615
	普氏菌属	6 940	口腔链球菌	194
			真口普氏菌	1 433
DNA	普氏菌属	1 847	口普氏菌	174
			二氧化碳嗜纤维菌属	1 076
	二氧化碳嗜纤维菌属	543	牙龈二氧化碳嗜纤维菌	543
			颗粒二氧化碳嗜纤维菌	437
	假丝酵母菌属	5	近平滑假丝酵母菌	5

表2 纳入文献的基本特征
Table 2 Basic characteristics of included literature

第一作者	发表时间(年)	患者性别	患者年龄(岁)	主要临床症状	基础疾病	病原体	预后
陆雯萍 ^[9]	2021	女	45	发热	急性淋巴细胞白血病	耶氏肺孢子菌	好转
陆雯萍 ^[9]	2021	女	45	发热、咳嗽、咳痰	急性淋巴细胞白血病	奇异劳特普罗氏菌	好转
陆雯萍 ^[9]	2021	男	59	发热	多发性骨髓瘤	烟曲霉	好转
陆雯萍 ^[9]	2021	女	47	发热	多发性骨髓瘤	烟曲霉	好转
XIE ^[10]	2021	男	22	发热、呼吸困难、咳嗽	HIV感染	耶氏肺孢子菌、巨细胞病毒	好转
ZHANG ^[11]	2020	男	61	发热、咳嗽、胸痛	皮肌炎	耶氏肺孢子菌、烟曲霉菌、米根霉	好转
PENG ^[12]	2021	男	70	咳血、咳痰	干燥综合征	诺卡菌	好转
ZHANG ^[13]	2021	男	40	发热、咳嗽、气促	-	克雷伯菌属	好转
WANG ^[14]	2021	男	48	发热、胸痛、昏厥	胃溃疡、颈椎病	鹦鹉热衣原体	好转
XIAO ^[15]	2019	男	67	咳血痰、发热、呼吸困难	支气管扩张、急性造血衰竭	肺孢子虫	死亡

注：-表示未提及

果欠佳，且肺部CT检查显示双肺弥漫分布多个大小不等的高密度影，怀疑为恶性肿瘤合并转移瘤，后经NGS明确病原体为金黄色葡萄球菌，针对性调整抗菌药物后患者临床症状及影像学改变均有所好转。

NACCACHE等^[20]报道1例接受异体骨髓移植的42岁男性慢性淋巴细胞白血病患者，由于移植骨髓与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)等位基因(DQB1)不匹配，后逐渐出现听力减退、呼吸困难、易怒、间歇性激动等症状，期间进行过PCR检测、颅脑磁共振成像检查、血清抗神经抗体检测、脑活检及对活检组织进行微生物检测，均无法明确诊断，后对脑脊液和脑活检组织进行NGS，确诊为神经侵袭性星状病毒(astrovirus, AstV)感染，这是第1例记录在案的成人AstV感染病例。SOMASEKAR等^[21]对已确诊为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的204例患者的血清样本进行宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)，结果显示，8例未确定病原体的患者4例为1型单纯疱疹病毒感染、1例为乙型肝炎病毒感染、1例为细小病毒B19感染、1例为巨细胞病毒感染、1例为人类疱疹病毒感染；此外，mNGS还确定了多个病毒双重或三重感染病例，提示mNGS可能有助于全面诊断与ALF相关的病毒及排除感染性病因。

《宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识》^[22]指出，NGS主要适用于以下情况：(1)患者病情危重需尽快明确病原体；(2)特殊疾病患者，如器官移植、肿瘤、免疫缺陷或低下需尽快明确病原体患者；(3)传统检测方法不能明确诊断，经验性治疗效果不佳的患者；(4)疑似新发或罕见的疑难病患者。

与传统测序方法相比，NGS诊断病原体的灵敏度更高。MIAO等^[23]研究指出，mNGS诊断感染性疾病的灵敏度和特异度分别为50.7%和85.7%，其灵敏度高于传统病原体培养(50.7%比35.2%)，尤其是针对非结核分枝杆菌(nontuberculosis mycobacteria, NTM)、病毒、厌氧菌、诺卡菌和真菌；痰标本mNGS诊断结核分枝杆菌(mycobacterium

tuberculosis, MTB)、曲霉菌、隐球菌的灵敏度高于传统病原体培养；诊断NTM时支气管肺泡灌洗液mNGS的灵敏度高于痰标本mNGS。BLAUWKAMP等^[24]纳入350例脓毒症患者，比较其mNGS和血培养结果发现，mNGS与血培养诊断脓毒症病原体的阳性符合率为93.7%，且mNGS的灵敏度高于血培养。PARIZE等^[25]纳入101例免疫缺陷患者，比较非靶向NGS与传统方法鉴定其病原体的结果显示：(1)上述两种方法的符合率为71.3% (72/101)；(2)非靶向NGS对病毒和细菌的检出率高于传统方法的3倍以上；(3)非靶向NGS的假阴性率较低，较传统方法更具有提示作用；(4)此外，由于患者就诊前自行使用或经验性使用抗生素，导致传统方法检测病原体的阳性率较低，但使用抗生素对NGS的影响远小于传统方法^[26]。

尽管NGS可以快速、精准地鉴定病原体，给临床诊断和治疗提供线索，但其也存在一定局限性：(1)目前，NGS技术尚缺乏统一的样本收集、储存、运输要求及实验室检测的操作规范，极有可能发生外源性核酸污染，进而严重影响从样本中获取的核酸数据，导致假阳性结果，严重影响临床诊断^[27]。(2)NGS能够在同一个标本中检测出两种及以上的非致病菌。分析其原因可能为NGS的灵敏度较高，把序列数较低的非标本病原体或已经死亡的病原体残留的核酸物质一并检测，这极有可能导致临床医生的误判^[28]。(3)NGS结果缺乏公认的判读标准，测序结果与治疗关系不明确，耐药基因难以检测，故需要与药敏试验相互补充，这就导致检测费用过高^[29]。(4)与传统检测方法相比，NGS检测耗时明显缩短，但平均需要24~48 h；而对于心源性休克、中枢神经系统功能衰竭、呼吸功能不全或多器官功能衰竭等危重症患者，病原体诊断时间每缩短1 h，其存活率可能增加7%，故缩短诊断时间对该类患者具有重要意义^[30]。

综上所述，NGS技术对明确病原体、指导临床治疗具有重要作用，其对病原学诊断具有里程碑式的意义^[31]。未来，随着NGS检测平台的不断完善和相关判读标准的提出，NGS技术将会被广泛地用于指导临床诊疗工作。

作者贡献：王茜、王岷、吴文颖、梁冉冉进行文章的构思与设计，文章的可行性分析；王茜进行文献/资料收集、整理，撰写、修订论文；王岷负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 鲍哲，陈春青，柯赛赛，等.糖尿病合并肺部感染危险因素分析及预防 [J].中华医院感染学志, 2013, 23 (6) : 1295-1297.
- [2] 韩俊，张英，但汉雄.2型糖尿病合并肺部感染病原体危险因素研究 [J].临床肺科杂志, 2018, 23 (3) : 508-510.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.03.0034.
- [3] 王亚峰，辛雅雯，张金霞.504例2型糖尿病合并肺部感染患者致病菌及抗菌药物治疗分析 [J].药物流行病学杂志, 2020, 29 (6) : 404-408, 420.
- [4] 郭庆昕，杨滨，强华.医院获得性与社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌基因分型及毒力差异研究 [J].中华传染病杂志, 2018, 36 (4) : 227-233.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.04.007.
- [5] CHOI S K, KIM C K, JO D I, et al.Factors associated with a prolonged length of hospital stay in patients with diabetic foot: a single-center retrospective study [J].Arch Plast Surg, 2017, 44 (6) : 539-544.DOI: 10.5999/aps.2017.01207.
- [6] 陈祺裕，许予馨，周厚清.宏基因组二代测序用于临床感染性疾病诊断价值的Meta分析 [J].中国卫生检验杂志, 2021, 31 (18) : 2246-2250.
- [7] WILSON M R, NACCACHE S N, SAMAYOA E, et al.Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J].N Engl J Med, 2014, 370 (25) : 2408-2417.DOI: 10.1056/NEJMoa1401268.
- [8] REUTER J A, SPACEK D V, SNYDER M P.High-throughput sequencing technologies [J].Mol Cell, 2015, 58 (4) : 586-597.DOI: 10.1016/j.molcel.2015.05.004.
- [9] 陆雯萍，费小明，丁明，等.支气管肺泡灌洗液二代测序在指导血液肿瘤患者伴发难治性肺部感染诊治中的应用 [J].淮海医药, 2021, 39 (3) : 280-283.DOI: 10.14126/j.cnki.1008-7044.2021.03.021.
- [10] XIE Y R, RUAN B, JIN L X, et al.Case report: next-generation sequencing in diagnosis of pneumonia due to *Pneumocystis jirovecii* and *Cytomegalovirus* in a patient with HIV infection [J].Front Med (Lausanne), 2021, 8: 653294.DOI: 10.3389/fmed.2021.653294.
- [11] ZHANG K Y, YU C, LI Y X, et al.Next-generation sequencing technology for detecting pulmonary fungal infection in bronchoalveolar lavage fluid of a patient with dermatomyositis: a case report and literature review [J].BMC Infect Dis, 2020, 20 (1) : 608.DOI: 10.1186/s12879-020-05341-8.
- [12] PENG Y M, DONG X Y, ZHU Y Z, et al.A rare case of pulmonary nocardiosis comorbid with Sjogren's syndrome [J].J Clin Lab Anal, 2021, 35 (9) : e23902.DOI: 10.1002/jcla.23902.
- [13] ZHANG Q, XU W, PENG F, et al.Case report: next-generation sequencing in diagnosis of atypical aspiration pneumonia [J].Front Public Health, 2021, 9: 771154.DOI: 10.3389/fpubh.2021.771154.
- [14] WANG L, SHI Z K, CHEN W, et al.Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome caused by *Chlamydia psittaci*: a case report and review of the literature [J].Front Med (Lausanne), 2021, 8: 731047.DOI: 10.3389/fmed.2021.731047.
- [15] XIAO W, HAN P, XU Z J, et al.Pulmonary secdosporiosis in a patient with acute hematopoietic failure: diagnosis aided by next-generation sequencing [J].Int J Infect Dis, 2019, 85: 114-116. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.05.033.
- [16] METZKER M L.Sequencing technologies – the next generation [J].Nat Rev Genet, 2010, 11 (1) : 31-46.DOI: 10.1038/nrg2626.
- [17] 肖华，周晨，蔡峰，等.NGS检出微小微单胞菌肺炎1例及文献复习 [J].中国实验诊断学, 2021, 25 (2) : 232-235.

- [18] ZINTER M S, DVORAK C C, MAYDAY M Y, et al. Pulmonary metagenomic sequencing suggests missed infections in immunocompromised children [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68 (11) : 1847–1855. DOI: 10.1093/cid/ciy802.
- [19] 王素梅, 张健东, 刘树业.二代测序技术在感染性疾病诊断中的应用进展 [J]. *吉林医学*, 2021, 42 (1) : 210–213.
- [20] NACCACHE S N, PEGGS K S, MATTES F M, et al. Diagnosis of neuroinvasive astrovirus infection in an immunocompromised adult with encephalitis by unbiased next-generation sequencing [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (6) : 919–923. DOI: 10.1093/cid/ciu912.
- [21] SOMASEKAR S, LEE D, RULE J, et al. Viral surveillance in serum samples from patients with acute liver failure by metagenomic next-generation sequencing [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (9) : 1477–1485. DOI: 10.1093/cid/cix596.
- [22] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组.宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28 (2) : 151–155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.005.
- [23] 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) : S231–240. DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [24] BLAUWKAMP T A, THAIR S, ROSEN M J, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4 (4) : 663–674. DOI: 10.1038/s41564-018-0349-6.
- [25] PARIZE P, MUTH E, RICHAUD C, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23 (8) : 574.e1–574.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.006.
- [26] FUKUI Y, AOKI K, OKUMA S, et al. Metagenomic analysis for detecting pathogens in culture-negative infective endocarditis [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21 (12) : 882–884. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.08.007.
- [27] 马潇枭, 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. DOI: 10.11816/en.ni.2021-206672.
- [28] 周建霞, 许爱国. 下一代测序技术在肺部感染病原体诊断中的应用价值 [J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42 (11) : 44–47.
- [29] 朱榕生, 罗汝斌, 王选铤. 鹦鹉热衣原体致重症社区获得性肺炎一例 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42 (7) : 548–551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.07.021.
- [30] ZHAO N, CAO J B, XU J Y, et al. Targeting RNA with next- and third-generation sequencing improves pathogen identification in clinical samples [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8 (23) : e2102593. DOI: 10.1002/advs.202102593.
- [31] DIDELOT X, BOWDEN R, WILSON D J, et al. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13 (9) : 601–612. DOI: 10.1038/nrg3226.
- (收稿日期: 2022-02-16; 修回日期: 2022-04-28)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第135页)

- [18] 林华, 童晓燕, 林一聰, 等. 以无菌性脑膜炎为首发症状的组织细胞坏死性淋巴结炎一例 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16 (24) : 2904–2905. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.08.114.
- [19] JASTI D B, NAVNEEN PRASAD S V, NAVNEEN T, et al. Kikuchi-Fujimoto disease presenting as brainstem encephalitis with secondary blepharospasm [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2016, 7 (1) : 157–160. DOI: 10.4103/0976-3147.165395.
- [20] KUCUKARDALI Y, SOLMAZGUL E, KUNTER E, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26 (1) : 50–54. DOI: 10.1007/s10067-006-0230-5.
- [21] 吴岑, 栾九松, 周晓明, 等. 组织细胞坏死性淋巴结炎42例临床分析 [J]. *四川医学*, 2017, 38 (5) : 510–513. DOI: 10.16252/j.enki.issn1004-0501-2017.05.007.
- [22] MOON J S, IL KIM G, KOO Y H, et al. Kinetic tremor and cerebellar Ataxia as initial manifestations of Kikuchi-Fujimoto's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 277 (1/2) : 181–183. DOI: 10.1016/j.jns.2008.10.021.
- [23] DEAVER D, HORNA P, CUALING H, et al. Pathogenesis, diagnosis, and management of Kikuchi-Fujimoto disease [J]. *Cancer Control*, 2014, 21 (4) : 313–321. DOI: 10.1177/107327481402100407.
- [24] SCHAPPERT A, BERGIS D, KAUFMANN R, et al. Histiozytär nekrotisierende lymphadenitis [J]. *Der Diabetol*, 2016, 12 (5) : 352–357. DOI: 10.1007/s11428-016-0106-5.
- [25] 王艳, 巩小丽, 黄有清. 组织细胞坏死性淋巴结炎误诊误治讨论 [J]. *临床误诊误治*, 2015, 28 (2) : 31–33. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.02.012.
- [26] KOMAGAMINE T, NAGASHIMA T, KOJIMA M, et al. Recurrent aseptic meningitis in association with Kikuchi-Fujimoto disease: case report and literature review [J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 112. DOI: 10.1186/1471-2377-12-112.
- [27] BI L T, LI J, LU Z X, et al. Recurrence of histiocytic necrotizing lymphadenitis: a case report and literature review [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (5) : 1167–1169. DOI: 10.3892/etm.2014.1559.
- (收稿日期: 2022-03-10; 修回日期: 2022-05-09)
(本文编辑: 陈素芳)