

文章编号:1003-2754(2025)07-0656-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2025.0126

脑脊液 mNGS 协助诊断免疫功能正常患者 颅内黄曲霉菌感染 1 例报告

孔宪哲, 魏欢, 战丽萍

摘要: 以免疫功能正常的青年男性颅内黄曲霉感染病例,探讨其临床特点及诊断治疗经验。回顾性分析 1 例以高热、头痛起病,后进展为脑膜炎患者的临床资料,结合脑脊液宏基因组二代测序(mNGS)结果及治疗转归进行总结。患者急性起病,初期经验性抗感染无效,逐渐出现意识障碍及脑膜刺激征;脑脊液检查提示炎性改变,常规病原学检测阴性,mNGS 检出黄曲霉特异性序列(27 条)。经伏立康唑抗真菌治疗后症状显著改善,随访 3 个月无复发。对于不明原因中枢神经系统感染,尤其是常规检测阴性者,mNGS 可提高罕见病原体(如黄曲霉)的检出率,早期诊断及针对性抗真菌治疗是改善预后的关键。即使无免疫功能异常,亦需警惕侵袭性真菌感染的可能。

关键词: 黄曲霉; 中枢神经系统感染; 宏基因组二代测序

中图分类号: R741; R519

文献标识码: A

Cerebrospinal fluid metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of intracranial aspergillus flavus infection in immunocompetent patients: A case report KONG Xianzhe, WEI Huan, ZHAN Lipin. (Yan'an Hospital, Kunming 650051, China)

Abstract: To report a case of an immunocompetent young adult male patient diagnosed with intracranial *Aspergillus flavus* infection, and to investigate the clinical features of this disease and related experience in diagnosis and treatment. A retrospective analysis was performed for the clinical data of a patient who had the initial presentation of high fever and headache and then progressed to meningoencephalitis, and the results of cerebrospinal fluid (CSF) metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and treatment outcomes were summarized. The patient had an acute onset, with no response to empirical anti-infective therapy in the incipient stage, and then he gradually developed disturbance of consciousness and meningeal irritation sign. CSF analysis showed inflammatory changes, while conventional pathogen tests yielded negative results, and mNGS detected 27 specific sequences of *Aspergillus flavus*. The symptoms of the patient was significantly improved after antifungal therapy with voriconazole, with no recurrence after follow-up for 3 months. For unexplained central nervous system infections, especially those with negative results from conventional tests, mNGS can improve the detection rate of rare pathogens (e.g., *Aspergillus flavus*). Early diagnosis and targeted antifungal therapy are crucial for improving prognosis. This case highlights that invasive fungal infections should be considered even in immunocompetent individuals.

Key words: *Aspergillus flavus*; Central nervous system infection; Metagenomic next-generation sequencing

颅内黄曲霉感染,属于机会感染性疾病,在中枢神经系统真菌感染中,约 5%~10% 为曲霉感染^[1]。其多发生于长期使用免疫抑制剂、激素等免疫力低下的人群。当机体免疫力降低时,曲霉菌可经局部浸润及血行播散侵入脑血管、脑实质、脑膜、脑室及颅底结构,临床表现具有非特异性,主要为头痛和脑神经麻痹,伴或不伴发热^[2]。本文报道 1 例免疫功能正常,以持续发热伴剧烈头痛为主要表现的颅内黄曲霉感染,以提高对该病的认识,减少误诊和漏诊。

1 病例资料

患者,男,32 岁。主因“受凉后发热 3 d,剧烈头痛伴头晕 1 d”于 2024 年 3 月 6 日至当地医院就诊,最高体温 40 °C,无咳嗽、咳痰,完善头部、胸部 CT 未见明显异常,遂予“头孢呋辛”抗感染、“泮托拉唑”护胃等治疗 1 d 后,仍持续高热,头痛、头晕无明显缓解,并出现间断恶心呕吐,腹痛腹泻(黄色稀便 2 次)等,于 3 月 7 日转至昆明市延安医院急诊科,查体:神志

清楚、言语清晰流利、四肢乏力、颈无抵抗、脑膜刺激征阴性,完善头部 MRI+增强未见明显异常。3 月 9 日收至呼吸科诊治,予“哌拉西林他唑巴坦 4.5 g 2 次/d、莫西沙星 4 g 1 次/d”静滴抗生素治疗 4 d,治疗期间仍寒战高热,最高 39.4 °C,以晚间 22:00 时为主,体温波动幅度大,24 h 内波动范围在 1~3 °C 之间,热型呈不规则型。3 月 12 日出现意识突然丧失,伴双眼球上翻,面肌及四肢痉挛,持续约 1 min(热性惊厥发作,当时体温 39.2 °C),请神经内科会诊,查体颈抵抗,考虑中枢神经系统感染,并于当日完善腰

收稿日期:2024-12-30;修订日期:2025-03-15

基金项目:云南省科技厅—昆明医科大学应用基础研究联合专项(202201AY070001-188);云南省教育厅教师类应用研究(2022J0210);昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2023-03-07-002)

作者单位:(昆明市延安医院神经内科,云南昆明 650051)

通信作者:战丽萍,E-mail:2510765864@qq.com

椎穿刺,脑压 230 mmH₂O,予甘露醇脱水降颅压对症治疗,3月13日转入神经内科继续治疗。3月14日再次热性惊厥发作1次(当时体温 38.5 °C),持续约 1 min。病程中,患者诉头痛在使用甘露醇后较前缓解,疼痛评分6分,精神状态差,饮食、睡眠较差,二便正常,体重无明显减轻。

既往史:平素身体健康,否认养鸽史、食用发霉食物史,否认吸毒史、家族史、手术史及不洁性行为史。

入科查体:嗜睡,精神状态差,对答部分切题,轻度构音障碍,双侧瞳孔等大等圆,左=右=3 mm,对光反射灵敏,双眼视力1 m粗测下降,双眼细小水平眼震,无面舌瘫,四肢肌张力减低,肌力V级,四肢腱反射减弱,双侧病理征阴性。颈抵抗,颌下1横指,双侧克氏征阳性。呼吸音粗、心律整齐、腹平软、全腹无压痛及反跳痛。

实验室检查:阴性结果,使用伏立康唑前:感染标志物+输血前4项、甲流-RNA+乙流-RNA+新型冠状病毒核酸检测(咽拭子)、EB病毒-DNA、诺如病毒RNA(粪便)、肥达反应、外斐氏反应、粪便培养、抗酸杆菌(痰)、结核抗体、 γ 干扰素释放试验、抗核抗体全套、风湿七项、肾病及血管炎类自身抗体谱、血清G试验、GM试验、血培养、CRP;异常结果,(1)使用伏立康唑前:凝筛4项+抗凝纤溶三项,D-二聚体 0.93 mg/L(\uparrow);降钙素原,0.18 μ g/L(\uparrow);血常规,单核细胞百分比 19.9% \uparrow ;血清淀粉样蛋白A,56.93 mg/L(\uparrow);TORCH检测,风疹病毒抗体 IgG,148.5 IU/ml(阳性),巨细胞病毒 IgG,179.59 U/ml(阳性);(2)使用伏立康唑期间:淋巴细胞免疫分析,CD3⁺CD4⁺绝对计数 638 个/ μ l(\downarrow)。

脑脊液检测结果见表1。2024年3月13日:外送脑脊液 mNGS提示黄曲霉 27 条序列数(艾迪康公司)。

表1 颅内黄曲霉感染患者历次脑脊液检测结果

检测时间	压力 (mmH ₂ O)	外观	有核细胞 计数($\times 10^6$ /L)	单个核细胞 百分比(%)	多个核细胞 百分比(%)	蛋白 (g/L)	潘氏 试验	葡萄糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	ADA (U/L)
2024年3月12日	230	无色透明	93	97	3	1.17 \uparrow	+	2.00 \downarrow	115.40 \downarrow	0.20
2024年3月19日	130	无色透明	76	99	1	0.86 \uparrow	+	2.48 \downarrow	114.10 \downarrow	14.60
2024年3月25日	160	无色透明	75	99	1	0.62 \uparrow	++	3.17	122.1	8.90

注:以上腰穿脑脊液墨汁染色,涂片找(细菌、真菌)、培养:均未检出。压颈、压腹试验均通畅。

影像学检查:2024年3月7日,当地医院头部、胸部CT未见明显异常。昆明市延安医院头部MRI+DWI+MRA+增强:未见明显异常、增强未见明显强化。肝胆胰脾双肾膀胱门静脉彩超未见明显异常。

临床诊断为真菌性脑膜炎(黄曲霉感染)。治疗:2024年3月13日开始予伏立康唑0.3 g首剂负荷量1次12 h(第1个24 h),然后伏立康唑0.2 g/12 h静滴,3月16日体温高峰下降至38 °C以下,后体温波动为37 °C,波动范围不超过1 °C,3月28日后未再发热。共抗真菌治疗3周,下转至当地医院继续静脉治疗5周,后改为伏立康唑片0.2 g 2次/d。3月12日起开始予甘露醇 125 ml/12 h、甘油果糖 250 ml 1次/d静滴降颅压,3月14日予丙戊酸钠 500 mg 2次/d对症治疗。住院期间复查头部MRI+增强、头部CT、胸部CT均未见异常,1次/周复查腰穿,结果呈好转趋势,复查肝肾功能、电解质均未见异常,未再出现痫样发作。

随访及转归:患者目前已规律静脉滴注伏立康唑8周,无发热、头晕、头痛、视物模糊等不适,未再出现惊厥发作。

2 讨论

曲霉菌属于机会致病性真菌,主要通过血行播散及局部浸润2种途径入颅,引起中枢神经系统感

染^[2]。(1)经血行播散入颅的患者多数有免疫抑制背景,菌丝可堵塞在脑血管内造成脑梗死^[3],或形成真菌性动脉瘤破裂导致脑出血^[4],或在脑实质聚积形成脑脓肿^[5]。(2)经局部浸润入颅的患者超过半数免疫功能正常,多因中耳炎、鼻窦炎等致真菌经鼻窦进入颅底导致骨质破坏、眶周肉芽肿等。有研究表明,颅内曲霉感染的常见影像学表现是由于感染的血管侵袭性而导致随机分布的多发梗死或出血病变,多累及大脑半球,其中约25%的病变有出血,且在免疫能力正常的宿主中,病变对比度增强往往更强^[6]。该患者青年男性,受凉后急性起病,逐渐加重,既往无免疫抑制病史,入院时血检结果未提示免疫功能异常,但抗真菌治疗期间完善淋巴细胞分析提示:CD3⁺CD4⁺绝对计数 638 个/ μ l(轻度 \downarrow),请血液科会诊,结合病史考虑颅内感染导致细胞免疫功能抑制。提示在未入院时即检测淋巴细胞分析以尽早明确诊断。

在诊断方面,脑脊液 mNGS 具有高通量、高灵敏度的特点,可检出脑脊液中所有微生物的DNA。2021版《中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识》^[7]指出,因某些真菌的生长特点和结构特点,导致提取其核酸难度大,检出的特异性序列数相对少,所以出现阳性报告时应该

考虑其致病可能。在该病例中,研究者在发病9 d完善腰穿并外送脑脊液 mNGS,检出黄曲霉 27 条序列数,虽然报告将其归于疑似或人体共生微生物群,但是结合患者具有局灶性神经功能缺损表现,且在给予抗真菌治疗 2 d 后,体温高峰即下降,随后症状逐渐好转,可以判定是致病菌。值得反思的是,在本病例中,患者因发热、头痛 3 d 来诊,脑膜刺激征阴性,其中就诊 2 d 内基本完善了头部 CT、胸部 CT、头部 MRI+增强、免疫、血、痰、尿、粪便等相关检查,上述检查均未发现明显异常,无特征性提示意义,期间还经历了急诊科、呼吸科、消化科、神经内科等相关科室医生会诊,直至 9 d 时出现热性惊厥发作,颈抵抗,才考虑颅内感染。该病例强调了颅内黄曲霉感染非特异性的临床表现、头部影像学等,提示临床医生对于不明原因的发热、头痛患者,在比较全面地完善了呼吸系统、循环系统、血液系统、消化系统等检查仍未查到明显病因时,无论患者有无颈抵抗等神经系统临床体征,均应及时行腰椎穿刺检查并外送脑脊液 mNGS,以免延误病情。

在鉴别诊断方面,首先需与结核性脑膜炎鉴别。结脑多起病隐匿,慢性病程,伴有结核中毒症状,脑脊液压力升高,个别可 ≥ 400 mmH₂O,脑脊液静置后可有薄膜形成,脑脊液细胞以淋巴细胞数增高为主,蛋白升高,糖和氯化物降低;个别结脑病情复杂多变,尤其是不规范抗结核诊疗后,诊断困难,该患者虽抗酸杆菌、结核抗体阴性,无午后低热、盗汗等,但病程初期也不敢完全除外。另外还需与新型隐球菌脑膜炎鉴别,该疾病起病隐匿,进展缓慢,可有养鸽史,宿主常有免疫力低下,多有脑膜刺激征,脑脊液改变与结脑相似。直至脑脊液 mNGS 检出黄曲霉,墨汁染色阴性,抗真菌治疗逐渐好转才不考虑上述 2 种疾病。

在治疗方面,根据 2023 年发表的《颅内曲霉病诊治中国专家共识》^[2],及早开始有效的抗真菌治疗是改善颅内曲霉感染预后的关键。推荐首选伏立康唑,若患者出现肝毒性、短暂性视觉障碍等药物不良反应时,可选择艾沙康唑、泊沙康唑或两性霉素 B 脂质体进行替代。疗程共分为强化期(静脉抗真菌,8~12 周)及维持期(口服抗真菌,9~12 个月)。在治疗过程中,若颅内病灶形成脓肿且单纯药物治疗无法达到疗效时可选择手术治疗。该患者经规律、足疗程强化抗真菌治疗(共 8 周)后病情逐渐好转,提示伏立康唑疗效佳,期间再次复查头部 MRI+增强,仍未见明显异常,考虑与诊断、治疗及脑组织尚未出现上述病理改变有关。目前继续维持期抗真菌治疗,预计 9 个月。现在随访 3 个月,症状基本好转。

幸运的是,该患者伏立康唑抗真菌治疗疗效佳,若出现使用伏立康唑后仍高热、头痛不缓解,除了考虑其他病因外,还应考虑伏立康唑快代谢,需完善伏立康唑代谢基因检测来进一步调整治疗方案^[8]。

综上所述,曲霉性脑病诊断比较困难,因其临床表现、头部影像学具有非特异性,血及脑脊液培养阳性率低,但该疾病死亡率较高,需及时进行诊断。神经科医生判断颅内感染的标准不能仅根据患者是否存在脑膜刺激征,而是应综合患者临床表现及已完善的检查来判断。通过本病例的描述可以看出,提示对于不明原因所致的头痛、发热等临床表现,应及时完善腰椎穿刺并外送脑脊液 mNGS 检测,脑脊液 mNGS 在该病的诊断中具有较高的价值,mNGS 可作为首选检测手段。

伦理学声明:患者及家属均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:孔宪哲负责构思与设计、撰写论文;魏欢负责论文审阅;战丽萍负责论文审校并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Pagano L, Ricci P, Montillo M, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program [J]. Clin Infect Dis, 1996, 23 (3): 628-630.
- [2] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组,中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会. 颅内曲霉病诊治中国专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56 (7): 729-737.
- [3] Hersh CM, John S, Subei A, et al. Optic neuropathy and stroke secondary to invasive Aspergillus in an immunocompetent patient [J]. J Neuroophthalmol, 2016, 36(4): 404-407.
- [4] Konovalov A, Sharipov O, Shekhtman O, et al. Surgical treatment of ruptured right middle cerebral artery mycotic aneurysm and central nervous system aspergillosis: Clinical case and literature review [J]. Surg Neurol Int, 2021, 12:555.
- [5] Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: Clinicopathological analysis of 17 patients [J]. Ann Neurol, 1985, 18(5):574-582.
- [6] Yamada K, Shrier DA, Rubio A, et al. Imaging findings in intracranial aspergillosis [J]. Acad Radiol, 2002, 9(2): 163-171.
- [7] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(12): 1234-1240.
- [8] 杨玲, 苏佳纯. 慢性中耳炎引起颅内曲霉感染 1 例 [J]. 中国临床案例成果数据库, 2023, 5(1): E02028.

引证本文:孔宪哲,魏欢,战丽萍. 脑脊液 mNGS 协助诊断免疫功能正常患者颅内黄曲霉菌感染 1 例报告 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(7): 656-658.