

## · 病例报告 ·

## 宏基因组二代测序诊断不典型狂犬病一例

郭文斌 王亭亭 刘清岳 孙甲君

山东第一医科大学附属聊城市第二人民医院重症医学科,聊城 252600

通信作者:孙甲君,Email: 13793092818@126.com

【关键词】狂犬病病毒;不典型;宏基因组二代测序技术

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(202010001261)

DOI: 10.3760/ema.j.cn331340-20230204-00016

狂犬病是由狂犬病病毒引起的急性神经系统感染,病原体以犬类为主要宿主,潜伏期长短不一,发作早期症状常不典型,前期诊断困难,死亡率极高。目前早期阶段确诊病例罕见,本文报道 1 例早期以四肢麻木酸痛及呕吐为主要表现,后经宏基因组二代测序(mNGS)技术确诊为狂犬病病毒感染的病例,希望能提高临床医生对狂犬病的认识,早期诊断,减少误诊率。

## 一、病例资料

患者,女,59 岁,农民,因“乏力伴四肢麻木酸痛 1 d”于 2022 年 10 月 12 日收入山东第一医科大学附属聊城市第二人民医院。患者自诉在 1 d 前无明显诱因出现乏力伴四肢麻木酸痛,诊所以“流行性感冒”药物治疗,效果差,后出现频繁呕吐,为非喷射状,遂就诊于当地医院。查体:体温 37.8 °C,神志清楚,言语清晰流利,记忆力、计算力、定向力基本正常,可遵嘱活动,颅神经查体阴性,双上肢不自主抖动,肌力 5 级,肌张力正常,双下肢肌力及肌张力正常,双侧指鼻试验、轮替动作、跟-膝-胫试验正常,双侧肌腱反射、膝腱反射及腘反射(++),全身深、浅感觉对称存在,颈部无抵抗,双侧病理征阴性。颅脑 CT 无异常,考虑“病毒性脑炎待排”,给予抗病毒(阿昔洛韦、利巴韦林)治疗后症状无改善,转入神经内科。既往高血压病史 20 年,入院查体:体温 36.4 °C,呼吸 18 次/min,心率 74 次/min,血压 175/96 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神志清楚,言语清晰,四肢肌力及肌张力正常,双上肢不自主震颤,双侧指鼻试验、轮替动作、跟-膝-胫试验正常,肌腱反射、膝腱反射及腘反射(++),余神经系统查体阴性。行颅脑核磁及磁共振血管造影(MRA)检查未见明显异常,化验提示炎症指标偏高,心肌酶学明显升高:肌酸激酶 2 812 U/L(正常:24~195 U/L),肌红蛋白 2 345.21 ng/mL(正常:0~65 ng/mL),肌酸激酶同工酶 52.28 ng/mL(正常:0~3.68 ng/mL),N 端脑利钠肽 1 715 pg/mL(正常:≤125 pg/mL)。初步诊断:“病毒性脑炎

待排、横纹肌溶解症原因待查”。患者腰椎穿刺检查不能配合,暂予抗病毒、减轻脑水肿、止吐等对症处理,效果差。后频繁呕吐伴有脉搏血氧饱和度下降,为加强监护于 2022 年 10 月 13 日转入 ICU。

转入 ICU 后查体:体温 36.9 °C,呼吸 25 次/min,心率 96 次/min,血压 170/92 mmHg,脉氧 90%左右(面罩吸氧 5 L/min),意识欠清楚,言语欠清晰,双肺可闻及少量湿罗音,右下肺呼吸音低,心脏查体阴性,四肢肌张力增高,双侧指鼻试验、轮替试验、跟-膝-胫试验阳性,双侧肌腱反射、膝腱反射及腘反射(+++),余神经系统查体阴性。该患者突发意识改变且四肢肌张力进一步升高,考虑病毒性脑炎可能性大,但病原学不明,需进一步完善脑脊液相关检查以明确诊断。为减少误吸风险先予胃肠减压,充分镇静后行诊断性腰椎穿刺取脑脊液送检,测得脑脊液压力 170 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),2 h 后脑脊液常规及生化结果均正常。后出现呼吸困难,脉氧持续下降,予以气管插管呼吸支持,并继续经验性给予利巴韦林 500 mg 每 12 小时 1 次联合阿昔洛韦 500 mg,每 8 小时一次抗病毒、镇静、胃肠减压治疗。因病情急剧恶化,现有证据暂不支持颅内细菌感染诊断,是否存在特殊病原体感染,如何快速明确病原学显得尤为重要。追问病史:患者家中养犬 3 条,虽未被咬伤史,但近期有 1 条犬无故死亡;养猪 2 头,暂无明显异常。结合临床症状不排除存在狂犬病早期发作或其他特殊病原体感染可能。由于本医院无狂犬病病毒中和抗体检测及实时荧光定量 PCR 检测技术,且仍不排除其他特殊病原体感染可能,为尽快明确病原学,经家属同意给予留取脑脊液行 mNGS。2022 年 10 月 15 日 mNGS 报告示:EBV,序列数 2;狂犬病病毒,序列数 4(见图 1)。结合 mNGS 报告结果及临床表现,临床诊断“狂犬病”成立。予以接触隔离并上报传染病,继续利巴韦林抗病毒、气管插管呼吸支持、充分镇静、器官保护等治疗,为进一步确诊建议行狂犬病病

毒中和抗体检测及实时荧光定量 PCR 检测，家属拒绝，2022 年 10 月 16 日家属放弃治疗后患者死亡。

病毒					
类型	名称	序列数	相对丰度	名称	序列数
RNA	狂犬病毒属 <i>Lyssavirus</i>	4	30.77%	狂犬病病毒 <i>Rabies lyssavirus</i>	4
DNA	淋巴滤泡病毒属 <i>Lymphocryptovirus</i>	2	100.0%	EBV Human <i>gammaherpesvirus 4</i>	2
病原体列表					
细菌	未检出				
病毒	狂犬病病毒、EBV				
真菌	未检出				
寄生虫	未检出				
特殊病原体 (包括分枝杆菌、支原体/衣原体等)	未检出				

注:EBV:巨细胞病毒

图 1 病例脑脊液宏基因组二代测序检测结果

## 二、讨论

狂犬病是人畜共患的传染病，临床症状以恐水症、恐气症及脑病常见，早期症状常不典型<sup>[1-2]</sup>。本例患者近期无动物咬伤史，以乏力、肌肉麻木酸痛和频繁呕吐为主要临床表现，查体以肌张力改变为主，化验可见肌红蛋白、肌酸激酶明显升高，颅脑核磁及 MRA 无明显异常，临床容易误诊误治。该患者腰椎穿刺不能配合完成，如未行腰椎穿刺检测进一步检测则不能早期明确诊断，导致死亡原因不明，易产生医疗纠纷，因此建议当考虑神经系统感染时，必须完善脑脊液相关检查，以减少漏诊、误诊率。

特殊病原体感染常确诊困难，为临床进一步治疗增加了难度，如狂犬病病毒感染，基层医院常因不能行狂犬病病毒中和抗体检测及实时荧光定量 PCR 检测而导致明确诊断受阻。狂犬病病毒中和抗体检测虽有价格优势，但因区域差异出具报告时间长短不一。对于 PCR 检测，有报道称 PCR 技术在皮肤、唾液、脑组织及脑脊液、皮肤及唾液中检测到狂犬病病毒 RNA，但其灵敏度低<sup>[3]</sup>。近几年 mNGS 技术的成熟为临床提供了诊断手段，其已广泛应用于疑难及罕见病原体的检测，阳性率高、诊断速度快<sup>[4]</sup>，有望快速识别新型病原体，为临床争取治疗时间<sup>[5]</sup>，但另一方面，高成本限制了其广泛应用。对于病原体不明的感染进行 mNGS 检测时，建议行 DNA+

RNA 病原微生物检测，避免漏诊 RNA 病毒属。本例患者脑脊液宏基因组 RNA 病原微生物检测提示狂犬病病毒，序列数 4，虽其序列数低，但国内文献提示对于高传染性、高致病性病原体，宏基因检测无论特异性序列数多少都要高度警惕其致病可能性，需对检测结果进行复核以及使用其他检验技术验证<sup>[6]</sup>。虽然该患者家属拒绝复查 mNGS 检测，并拒绝行狂犬病病毒中和抗体检测及实时荧光定量 PCR 检测进一步确诊，但结合病史、临床症状及 mNGS 结果，临床诊断狂犬病基本明确。该患者最终死亡，但 mNGS 为明确诊断提供了有力依据，减少了误诊率。本研究认为，除狂犬病病毒中和抗体检测及实时荧光定量 PCR 检测外，mNGS 检测可以作为临床确诊狂犬病的检测方法之一。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 郭文斌: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文案、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取经费; 王亭亭、刘清岳、孙甲君: 支持性贡献

## 参 考 文 献

- [1] Udow SJ, Marrie RA, Jackson AC. Clinical features of dog-and bat-acquired rabies in humans[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(5): 689-696. DOI: 10.1093/cid/cit372.
- [2] 国家疾病预防控制局, 国家卫生健康委员会. 狂犬病暴露预防处置工作规范(2023 年版) [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50 (5): 301-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230919-00048.
- [3] Mani RS, Madhusudana SN, Mahadevan A, et al. Utility of real-time Taqman PCR for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies[J]. J Med Virol, 2014, 86(10): 1804-1812. DOI: 10.1002/jmv.23814.
- [4] Sun LM, Zhang SG, Yang ZY, et al. Clinical application and influencing factor analysis of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in ICU patients with sepsis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 905132. DOI: 10.3389/fcimb.2022.905132.
- [5] Morand S. Emerging diseases, livestock expansion and biodiversity loss are positively related at global scale[J]. Biol Conserv, 2020, 248: 108707. DOI: 10.1016/j.biocon.2020.108707.
- [6] 中华医学会细菌感染与耐药防治分会. 呼吸系统感染中宏基因组测序技术临床应用与结果解读专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(2): 90-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.002.

(收稿日期: 2023-02-04)