

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.0928.019.html\(2022-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.0928.019.html(2022-02-23))

# 1 例罕见肥胖患者猫立克次体感染病例报道并文献复习\*

程 茹<sup>1</sup>, 余史丹<sup>2</sup>, 娄月芬<sup>1△</sup>

(1. 同济大学附属上海市第四人民医院药剂科 200434; 2. 联勤保障部队第 906 医院药剂科, 宁波 315300)

[关键词] 猫立克次体; 脓毒性休克; 病例报道

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2022)09-1614-04

猫立克次体(*rickettsia felis*), 属于立克次体属, 是一种新出现的立克次体病原体。目前国内仅见少数个案报道。本文对 1 例罕见猫立克次体感染肥胖患者的临床资料进行总结分析, 并结合文献探讨猫立克次体感染的临床症状、感染指标、检测技术及诊疗方法, 旨在提高临床医务工作者对猫立克次体的认识。

## 1 病例概况

患者, 男, 32 岁, 身高 175 cm, 体重 160 kg, 体重指数(BMI)52.24 kg/m<sup>2</sup>。因“高热 1 d 伴乏力难以行走半天”于 2020 年 11 月 23 日入院。患者前日下午起高热 38.5℃, 入院当日早上难以站立, 直至下午意识模糊, 由 120 送到上海市第四人民医院, 不伴呕吐, 咳嗽咳痰。以“社区获得性肺炎, 重症, 脓毒性休克, 多器官功能障碍综合征(MODS)”收治入院。患者规律体检, 家属称平素体健。近 3 年体重快速增长约 100 kg。无基础疾病, 否认吸烟饮酒史, 无输血史, 无食物及药物过敏史。

入院体格检查: 体温 38.4℃, 呼吸 25 次/分, 脉搏 110 次/分, 血压 65/35 mm Hg。一般情况: 发育正常, 营养过剩, 平车入室, 平卧, 表情痛苦, 言语不利, 急性发热病容, 昏迷, 不合作, 问答不配合。双侧瞳孔不等, 对光反应迟钝。呼吸音粗, 双肺可闻及湿罗音, 心前区无隆起, 未见心尖搏动。双下肢轻度压陷性水肿, 以大腿根部为甚, 双侧小腿和下腹部可见皮肤色素沉着, 双侧小腿多处破损伴焦痂。

辅助检查: 白细胞  $16.56 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 82.90%, C 反应蛋白 157.33 mg/L, 嗜酸性粒细胞 0%; 肌酐 294.0  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素 9.39 mmol/L; 丙氨酸氨基转移酶 183.08 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 306.96 U/L, 葡萄糖 14.5 mol/L, 降钙素原 10.497 ng/mL; 胸部 CT 平扫显示双肺炎症, 局部实变。

初步诊断: 脓毒性休克、社区获得性肺炎, 重症、MODS、肾功能不全、急性肝损伤、全心扩大、呼吸衰竭、下肢软组织感染、2 型糖尿病、肥胖、代谢性酸中毒。

主要治疗经过: 患者入院后气管插管, 呼吸机 IP-PV 模式辅助通气中, 给予注射用亚胺培南西司他丁钠 1 g(静脉滴注, 每 6 小时 1 次)、注射用替加环素 100 mg(静脉滴注, 每 12 小时 1 次)、注射用醋酸卡泊芬净 70 mg(静脉滴注, 每天 1 次)抗感染治疗。入院第 2 天, 体温 38.3℃, 双下肢散在皮肤焦痂, 斑片样发红(图 1), 右下肢大腿内侧、小腿皮肤温度高。入院第 3 天, 血培养二代测序结果: 猫立克次体; 痰培养二代测序结果: 鲍曼不动杆菌。考虑患者存在中枢神经系统感染, 给予多西环素 0.2 g(静脉滴注, 每 12 小时 1 次)。入院第 5 天, 给予多西环素 0.2 g(静脉滴注, 每 12 小时 1 次)。入院第 6 天, 体温 37.3℃, 较之前明显下降, 双下肢皮肤焦痂、红肿好转(图 2)。入院第 13 天, 血培养二代测序结果: 未报异常; 嗜酸性粒细胞恢复正常(1.7%); 肝肾功能明显好转(肌酐 115.7  $\mu\text{mol/L}$ ; 丙氨酸氨基转移酶 67.09 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 30.78 U/L); 双下肢散在色素沉着, 无明显红肿、焦痂。入院第 29 天, 患者好转出院。



图 1 刚入院时患者下肢照片

\* 基金项目: 上海市卫生健康委员会科研课题(20194Y0202); 上海市临床药学重点建设项目(区属); 上海市虹口区卫生健康委员会医学科  
研课题(虹卫 2003-09)。 作者简介: 程茹(1994—), 药师, 硕士, 主要从事药物分析研究。 △ 通信作者, E-mail: louyuefen@sina.cn。



图 2 多西环素治疗 6 d 后患者下肢照片

## 2 讨论

### 2.1 猫立克次体感染的治疗依据

猫立克次体是一种寄生于细胞内的革兰阴性原核生物,属于立克次体属,是一种新出现的立克次体病原体<sup>[1]</sup>。猫立克次体通过媒介生物的叮咬而传染给人<sup>[2]</sup>。研究表明宿主因素通常在立克次体感染的严重程度中起重要作用,这些因素包括年龄较大、葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症、接受磺胺类药物、糖尿病、男性<sup>[3]</sup>。本例患者病态肥胖,会降低自身免疫功能,从而导致保护性免疫成分没能有效地参与宿主反应。并且患者入院诊断出糖尿病,肥胖较大可能为其主要致病原因。肥胖导致的免疫功能低下和糖尿病可能是该患者疾病向严重情况发展,最终发生重症肺炎和脓毒性休克的重要原因。

发烧(高于 38 °C)、头痛、肌肉酸痛和皮肤损伤是猫立克次体感染最常见的症状。除此之外还有呼吸道和消化道症状(咳嗽<sup>[4]</sup>,肺炎,恶心,呕吐和腹泻<sup>[5]</sup>)、神经系统症状(亚急性脑膜炎<sup>[6-7]</sup>和急性多发性神经病变<sup>[8]</sup>)。本例患者入院时高热(38.5 °C),重症肺炎,双侧小腿可见皮肤色素沉着,多发破损焦痂符合立克次体感染的典型症状,患者发病急、感染重,考虑存在中枢神经系统感染,但患者过于肥胖,呼吸机辅助通气中,无法进行脑脊液检测。

猫立克次体感染期间,感染指标如白细胞、中性粒细胞等检测结果通常在正常范围内,但有些病例会发生血小板减少症和肝功能异常(胆红素、氨基转移酶水平升高)<sup>[9]</sup>、嗜酸性粒细胞较少或消失<sup>[10]</sup>。本例患者检测指标提示肝功能异常(丙氨酸氨基转移酶 183.08 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 306.96 U/L)、嗜酸性粒细胞消失。

检测方法:诊断人类立克次体感染最普遍的方法是血清学方法,即间接免疫荧光实验<sup>[11]</sup>。此方法缺点在于在疾病的最初几天,很少检测到立克次体抗体并且无法区分患者感染的立克次体的类型,但此方法快速、操作简便,仍为立克次体感染实验室诊断的主要手段。近年来,随着分子生物学技术的发展,PCR 技术和宏基因组二代测序(mNGS)被广泛应用,它们具有敏感度、特异度高的优势。目前报道的猫立克次体感染病例大多由 PCR 技术诊断。mNGS 无需特异性扩增,尤其适用于急危重症和疑难感染的诊断。本例

患者为年轻男性,突发急性感染性休克,需尽快明确感染源,因此送检血样进行 mNGS 测定,结果提示罕见病原体猫立克次体感染,从而早期进行针对性治疗,改善预后,表明 mNGS 在不明感染快速精准诊断中具有一定的临床应用价值<sup>[12]</sup>。

猫立克次体感染的症状与其他立克次体和病毒感染的症状很相似,临床上难以区分,因此由于误诊导致其发病率可能被低估。此外,猫立克次体感染也具有自限性特点,这是导致其发病率被低估的另一个原因<sup>[13]</sup>。在大多数情况下,猫立克次体感染患者症状多为轻度到中度,但现在越来越多报道表明猫立克次体感染会导致呼吸系统、神经系统等严重疾病,甚至引发多器官功能损害,如高热、呕吐、重症肺炎、肝炎、脑膜炎等疾病。目前没有猫立克次体感染引起患者死亡的报道,但立克次体感染有死亡病例。因此当常规用广谱抗生素治疗无效时,应考虑非典型病原体感染,对于怀疑立克次体感染的患者,可以给予相应治疗,并且进行相应检测,明确是否为立克次体感染<sup>[1]</sup>。

### 2.2 治疗药物选择

目前猫立克次体感染多参考立克次体感染的常规治疗方法,并取得了良好的治疗效果。立克次体感染治疗药物为多西环素、四环素、氯霉素等,首选药物为多西环素。文献报道多例猫立克次体感染使用多西环素进行治疗后,患者均症状减轻,迅速好转<sup>[1,7]</sup>。目前也有文献报道氯霉素治疗猫立克次体感染效果良好,在墨西哥,有 2 例患者因猫立克次体导致严重感染,经氯霉素治疗后,3 d 内症状减轻,5 d 后完全恢复<sup>[7]</sup>。此外,利福平、红霉素、阿奇霉素、喹诺酮类药物、替加环素均被报道对治疗立克次体感染有效。1 例经 PCR 检测证实为立克次体感染并对多西环素不耐受的患者使用利福平治疗后 12 h 症状得到缓解,10 d 后完全康复<sup>[14]</sup>。也有文献报道利福平与红霉素或阿奇霉素联合使用成功治疗立克次体感染<sup>[15-16]</sup>。喹诺酮类药物莫西沙星<sup>[17]</sup>、环丙沙星<sup>[18]</sup>被报道治疗立克次体感染有效,目前被认为是良好的替代药物。有研究使用豚鼠模型,发现替加环素在体外和体内均具有抗立克次体的活性,当感染立克次体的豚鼠可能会死于感染时,用替加环素治疗可以缓解发烧并减轻严重感染的迹象。不过,以上药物也有治疗感染失败的案例<sup>[19-20]</sup>。目前治疗立克次体感染时多西环素仍为一线用药,替代药物治疗效果仍需进一步研究。本例患者经替加环素抗感染治疗,高热、皮肤损伤、嗜酸性粒细胞消失等猫立克次体感染症状均未明显好转,提示替加环素对本例猫立克次体感染患者治疗效果不佳,之后给予多西环素治疗患者 3 d 内体温明显下降(37.5 °C 以下),双下肢皮肤红肿好转,无渗液,5 d 后嗜酸性粒细胞恢复正常,多西环素治疗有效。

### 2.3 抗感染药物剂量选择

根据 WHO 标准,患者按照 BMI 分为 5 组:体重不足(BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>),正常体重(BMI 18.5 ~

24.9 kg/m<sup>2</sup>), 超重 (BMI 25~29.9 kg/m<sup>2</sup>), 肥胖 (BMI 30~39.9 kg/m<sup>2</sup> 和病态肥胖 (BMI ≥40.0 kg/m<sup>2</sup>), 本例患者 BMI 52.24 kg/m<sup>2</sup> 属于病态肥胖<sup>[21]</sup>。肥胖会影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄<sup>[22]</sup>, 主要引起药物表观分布容积与清除率的改变。

多西环素在体内主要分布在肝脏、肾脏中, 只有极少量透过血脑屏障, 脑脊液中的药物浓度约为血药浓度的 15%<sup>[23-24]</sup>。目前多西环素在肥胖患者中使用无相关研究资料, 本例患者体重约为正常成年人 2 倍, 并且考虑有中枢神经系统感染, 因此患者使用剂量调整为正常剂量的两倍 (0.2 g, 静脉滴注, 每 12 小时 1 次), 患者耐受良好, 无不良反应发生。

本病例为 1 例罕见猫立克次体感染的肥胖患者, 提示了临床工作中医师应该掌握罕见致病菌的诊断及治疗和个体化给药方案, 在初始抗感染效果不理想时, 积极寻找可能的致病菌, 从而快速进行诊断与治疗。肥胖患者的给药剂量是一个复杂的问题, 目前肥胖患者抗生素给药剂量数据有限, 并且主要来自观察性研究, 抗生素负荷剂量和治疗药物监测的作用还需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] LAYA H, ADRIANA T. An update on the detection and treatment of *Rickettsia felis*[J]. Res Rep Trop Med, 2012, 3: 47-55.
- [2] 范明远, 栾明春. 新发现的立克次体病[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(5): 445-447.
- [3] ABHA S, RONG F, SAHNI S K, et al. Pathogenesis of rickettsial diseases: pathogenic and immune mechanisms of an endotheliotropic infection[J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14(1): 127-152.
- [4] SOPHIE E, SAITHIP B, SCOTT F D, et al. Two human cases of rickettsia felis infection, Thailand[J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(10): 1780-1781.
- [5] RICHARDS A L, JU J, OMULO S, et al. Human infection with rickettsia felis, Kenya[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(7): 1081-1086.
- [6] MAWUNTU A, JOHAR E, ANGGRAENI R, et al. *Rickettsia felis* identified in two fatal cases of acute meningoencephalitis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(2): e0007893.
- [7] ZENG Z, WANG C, LIU C, et al. Follow-up of a *Rickettsia felis* encephalitis: some new insights in clinical and imaging features[J]. Int J Infect Dis, 2021, 104(1): 300-302.
- [8] TSAI K H, LU H Y, TSAI J J, et al. Human case of rickettsia felis infection, Taiwan [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(12): 1970-1972.
- [9] JORGE Z C, JORGE Z V, DAVID W, et al. Severe human infection with *Rickettsia felis* associated with hepatitis in Yucatan, Mexico-Science Direct[J]. Int J Med Microbiol, 2009, 299(7): 529-533.
- [10] 王德生, 苏庆杰, 龙发青, 等. 不典型立克次体感染致颅内病变 3 例[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(05): 121-123.
- [11] CARAVEDO M A, RAMÍREZ-HERNÁNDEZ A, BLANTON L S. Manifestations and management of flea-borne rickettsioses[J]. Res Rep Trop Med, 2021, 12: 1-14.
- [12] 侯婕, 李园园, 胡成平, 等. 二代测序协助诊断恙虫病立克次体肺炎 1 例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 546-548.
- [13] 刘杨, 杨雨, 陈萍, 等. 猫立克次体研究进展[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2015, 38(1): 72-75.
- [14] ANDREW S, PADDOCK C D, RINEHART A R, et al. African tick bite fever treated successfully with rifampin in a patient with doxycycline intolerance [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(9): 1582-1584.
- [15] COHEN J, LASRI Y, LANDAU Z. Mediterranean spotted fever in pregnancy[J]. Scand J Infect Dis, 1999, 31(2): 202-203.
- [16] HAEMEL A K, BEARDEN A, LONGLEY B J, et al. Black spots in the returning traveler [J]. Dermatol Online J, 2013, 19(11): 20393.
- [17] SCHULZE M H, KELLER C, MULLER A, et al. *Rickettsia typhi* infection with interstitial pneumonia in a traveler treated with moxifloxacin[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(2): 741-743.
- [18] ALIOUA Z, BOURAZZA A, LAMSYAH H, et al. Neurological feature of Mediterranean spotted fever: a study of four cases[J]. Revue Med Inte, 2004, 24(12): 824-829.
- [19] HERMANN L, PIERRE E F, GERTRUD S, et al. Murine typhus poorly responsive to ciprofloxacin: a case report[J]. J Travel Med, 2010, 9(2): 103-104.
- [20] CARDEÑOSA N, SEGURA F, RAOULT D. Serosurvey among mediterranean spotted fever patients of a new spotted fever group rickettsial strain (Bar29) [J]. Eur J Epidemiol, 2003, 18(4): 351-354.
- [21] MATTHAIOS P O, DIAMANTO A, ANASTASIA Z, et al. The role of obesity in sepsis outcome among critically ill patients: a retro-

spective cohort analysis [J]. *Biom Res Int*, 2016, 2016:5941279.

[22] AL-DORZI H M, HARBI S A, ARABI Y M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient:dosing and delivery[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 27(2):165-173.

[23] MICHEL G, MOSSER J, OLLE J. Pharmacokinetics and tissue localization of doxycycline polyphosphate and doxycycline hydrochloride

in the rat[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 1984, 9(2):149-153.

[24] DOTEVALL L, HAGBERG L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33(7):1078-1080.

(收稿日期:2021-10-15 修回日期:2022-03-12)

## • 短篇及病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.037

# 特瑞普利单抗治疗非小细胞肺癌 2 例报道\*

蔡智慧<sup>1</sup>, 杨宇晨<sup>2</sup>, 姚 远<sup>1</sup>, 孙岩岩<sup>1</sup>, 李 卉<sup>1△</sup>

(1. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古医科大学研究生学院, 呼和浩特 010059)

**[关键词]** 肺癌; 特瑞普利单抗; 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 病例报道

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1671-8348(2022)09-1617-04

近年来,随着免疫治疗研究成果的不断进展,晚期恶性肿瘤的治疗发生着日新月异的变化,尤其是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在临床中的应用彻底改变了一些晚期恶性肿瘤的治疗模式。特瑞普利单抗是中国自主研发的首个获批上市的国产程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂。2018年12月17日该药获得国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,用于既往接受标准治疗失败的局部进展或转移性黑色素瘤的治疗<sup>[1]</sup>。目前特瑞普利单抗在肺癌治疗领域未像帕博利珠单抗或纳武利尤单抗得到广泛应用,但不能忽视其在一些肺癌患者治疗中的重要作用。本研究用特瑞普利单抗联合化疗治疗 2 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者,疗效比较满意,现报道如下。

## 1 病例资料

病例 1,男,62 岁,2019 年 4 月因间断咳嗽 20 d,加重 1 d,就诊于外地医院,诊断为左肺腺癌并于 2019 年 4 月 28 日行胸腔镜下左肺下叶切除术,术后分期 III A(cT3N1M0),肿物基因检查未检测到表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因重排,EGFR/ALK/KRAS/MET/ROS1/TP53 均未见突变,PD-L1 未检测。术后在外地医院行 4 个周期的辅助化疗(方案:多西他赛 120 mg+奈达铂 120 mg)。化疗结束 3 个月后,患者出现气短,腹壁肿物伴疼痛,疼痛 NRS 评分 7 分,持续 1 个月。2019 年 10 月 21 日收住内蒙古自治区人民医院。行胸腹部 CT

检查,左肺不张,中腹壁肿物,穿刺腹壁肿物病理学提示腹壁转移,源于肺(图 1)。患者于 2019 年 11 月起行培美曲塞联合特瑞普利单抗(培美曲塞 0.8 g+特瑞普利单抗 240 mg)3 周方案治疗 2 个周期后,腹壁疼痛较之前减轻,腹壁肿物明显缩小,CT 评估左肺不张未见明显改善,腹壁肿物明显缩小(图 2)。继续行原方案治疗 2 个周期,再次进行疗效评估,气短缓解,腹壁疼痛明显减轻,检查右腹壁已触及不到明显肿块,CT 评估左肺不张明显改善,腹壁肿物进一步缩小(图 3),口服奥施康定剂量也由治疗前的 60 mg(每天 2 次)减少至 30 mg(每天 2 次),因疼痛减轻调整口服奥施康定 10 mg(每天 2 次),4 个周期疗效评价部分缓解(PR)。随访 18 个月,患者无需口服止痛药物,未见局部扩散及其他部位转移,未见明显免疫相关不良反应,一般状况良好。

病例 2,男,62 岁,因咳嗽 1 年,加重半年余于 2019 年 10 月 29 日收住内蒙古自治区人民医院。诊断为右肺鳞癌,左肺转移,分期 IV A(cT4N2M1b),无法手术。肿物基因检查,未检测到 EGFR 突变和 ALK 基因重排。2019 年 11 月 7 日患者肺部穿刺组织病理结果显示鳞癌,EGFR/ALK/KRAS/MET/ROS1 均为阴性,PD-L1 表达阴性,TP53 exon7:c. T700C;p. Y234H,13.5%。入院影像学检查(图 4)。

于 2019 年 11 月 9 日起行紫杉醇、卡铂联合特瑞普利单抗(紫杉醇 210 mg,卡铂 500 mg,特瑞普利单抗 240 mg)3 周方案治疗 2 个周期后,影像学检查评

\* 基金项目:内蒙古自治区“草原英才”工程青年创新创业人才基金;内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2018KJBW(LH)060]。

作者简介:蔡智慧(1981—),副主任医师,博士,从事肿瘤内科研究。△ 通信作者,E-mail:lihui2017@126.com。