

• 病例报告 •

首次发现糖尿病患者食用死鱼后发生弗氏弧菌脑炎 1 例

骆艳妮¹ 王岗¹ 王小闯¹ 马海畅¹ 侯彦丽¹ 郭蕾¹

[摘要] 糖尿病患者感染后并发脓毒症多见,但出现弗氏弧菌脑炎既往没有报道,临床诊断罕见。本病例是血糖控制不佳的糖尿病患者食用烹饪的死鱼后出现恶心、呕吐及腹痛的消化道症状,治疗过程中发现肾结石予以碎石后继发泌尿系脓毒症,随后出现了意识障碍,行脑脊液宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)考虑弗氏弧菌脑炎,给予多西环素治疗后临床症状好转并出院。弗氏弧菌脑炎罕见,糖尿病患者因不洁饮食,特别是食用不洁的水产品后出现意识障碍,结合患者临床表现、脑脊液 mNGS 结果可明确诊断,敏感的抗生素是控制病情的关键。

[关键词] 糖尿病;弗氏弧菌;脓毒症;宏基因组二代测序

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.02.006

[中图分类号] R473 **[文献标志码]** D

A case report of *Vibrio furnissi* encephalitis in diabetic patients after eating dead fish

LUO Yanni WANG Gang WANG Xiaochuang MA Haichang HOU Yanli GUO Lei
(Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710004, China)

Corresponding author: WANG Gang, E-mail: gang_wang@xjtu.edu.cn

Abstract Sepsis is a common occurrence in diabetic patients after infection, but *Vibrio frei* encephalitis has not been reported in the past, and its clinical diagnosis is rare. However, in this case, a diabetic patient with poor blood glucose control developed gastrointestinal symptoms of nausea, vomiting, and abdominal pain after eating cooked dead fish. During the treatment, kidney stones were found and were removed through lithotomy, however urinary tract sepsis was presented, followed by disturbance of consciousness. Cerebrospinal fluid mNGS was considered for *Vibrio frei* encephalitis. After doxycycline treatment, the patient was discharged. *Vibrio frei* encephalitis is rare. However, for diabetic patients with an unclean diet, especially after eating contaminated aquatic products, this case was diagnosed by cerebrospinal fluid mNGS and the sensitive antibiotics are the key to control the disease.

Key words diabetes mellitus; *vibrio furnissi*; sepsis; metagenomic next-generation sequencing

弗氏弧菌脑炎既往未见报道,与弗氏弧菌相关的报道主要与急性胃肠炎有关^[1-2],弧菌引起的感染通常与摄入受污染的海产品或暴露于沿海水域有关^[3]。现报道西安交通大学医学院第二附属医院重症医学科收治并成功救治的 1 例弗氏弧菌脑炎患者。

1 病例报告

1.1 病例资料

患者,女,57 岁,以“腹痛、呕吐 2 d,意识障碍 1 d”于 2022 年 8 月 4 日入住我院重症医学科。患者 2 d 前进食不洁食物(患者在市场购买 1 条重约

2 000 g 死鱼,自己烹饪)后出现上腹部阵发性疼痛,向腰部放射,伴恶心、呕吐,当地医院行腹部超声检查提示“肾结石”,予以碎石治疗,1 d 前呕吐症状加重,并出现意识障碍。

既往史:“2 型糖尿病”病史 10 余年,规律服用二甲双胍,未监测血糖;“脑梗死”病史 7 年,无肢体活动障碍。

入院体检:体温 38.3 °C,心率 135 次/min,呼吸 24 次/min,血压 142/72 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。浅昏迷状态,GCS 评分 E3V4M4,双侧瞳孔直径约 3 mm,对光反射灵敏。双肺呼吸音清,心率 135 次/min,律齐。腹部平坦,左肾区叩击有痛苦表情,其余检查不配合,双侧巴氏征阳性。

实验室检查:血常规:白细胞计数(white blood

¹西安交通大学医学院第二附属医院重症医学科(西安, 710004)

通信作者:王岗, E-mail: gang_wang@xjtu.edu.cn

cell, WBC) $9.85 \times 10^9/L$, 血小板计数 (platelet, PLT) $9.4 \times 10^{10}/L$, 中性粒细胞百分比 (NEUT%) 87.7%; 尿常规: 隐血 3+, 白细胞 3+, 尿蛋白+, 尿糖 1+; 糖化血红蛋白 11.18%; 肝肾功能: 谷草转氨酶 76.40 U/L, 谷丙转氨酶 52.90 U/L, 肌酐 $158.00 \mu\text{mol}/L$, 尿素氮 $13.70 \text{ mmol}/L$; 超敏 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) $237.28 \text{ mg}/L$, 降钙素原 (procalcitonin, PCT) $>100 \text{ ng}/\text{mL}$, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) $>1000 \text{ pg}/\text{mL}$; 入科血气: $\text{pH}=7.520$, $\text{PaO}_2: 73.2 \text{ mmHg}$, $\text{PCO}_2: 23.5 \text{ mmHg}$, $\text{Lac}: 4.9 \text{ mmol}/L$, $\text{HCO}_3^-: 18.9 \text{ mmol}/L$, $\text{Hb}: 10.8 \text{ g}/\text{dL}$, $\text{GLU}: 12.7 \text{ mmol}/L$ 。

影像学检查: 头颅 CT 提示脑白质变性。颅脑磁共振及 DWI 提示脑桥、左侧小脑半球及右侧基底节区腔梗; 双侧半卵圆中心、放射冠及基底节区脑梗死。

1.2 诊疗经过

入院后第 1 日因患者有腹痛、呕吐, 伴有发热, 体温 38.3°C , 炎症指标 NEUT%、PCT、CRP 及 IL-6 明显升高, 因肾结石进行碎石治疗, 尿常规提示白细胞、隐血及尿蛋白阳性, 诊断考虑尿脓毒症; 且在感染的基础上存在意识障碍, 颅内感染不能排除, 给予美罗培南 2 g q8 h 抗感染。留取血培养、尿培养, 并进一步完善脑脊液常规、生化及培养并送隐球菌荚膜抗原及脑脊液宏基因二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS); 腰穿检查提示: 脑脊液压力 $210 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$)。脑脊液常规检查结果见表 1, 脑脊液生化检查结果见表 2。

表 1 脑脊液常规检查结果

检查指标	入院第 1 日	入院第 4 日
颜色	无色	淡黄色
透明度	透明	透明
凝固性	无凝块	无凝块
蛋白定性	阴性	阴性
细胞总数/ $(\times 10^6/L)$	4	476
有核细胞计数/ $(\times 10^6/L)$	3	3

表 2 脑脊液生化检查结果

检查指标	入院第 1 日	入院第 4 日
乳酸脱氢酶/ (IU/L)	22	42
蛋白/ (g/L)	0.70	0.47
糖/ (mmol/L)	8.04	7.76
氯/ (mmol/L)	133.2	130.4

住院第 2~3 日患者意识状态无改善, 因炎症因子风暴及肾功能异常, 予以血液灌流+连续性血

液净化, 但昏迷程度进行性加重, 新型隐球菌荚膜抗原阴性, 脑脊液培养阴性, 脑脊液 mNGS 提示弗氏弧菌 2 165 条 (表 3), 加用多西环素 100 mg bid , 血培养和尿培养均提示大肠埃希菌, 所使用的美罗培南敏感。

住院第 4~5 日患者神志转清, 反应较慢, 但对答切题, 四肢活动正常。复查脑脊液压力为 $110 \text{ cmH}_2\text{O}$, 脑脊液常规检查和生化检查见表 1 和表 2。再次行脑脊液 mNGS, 弗氏弧菌细菌载荷降至 36 条 (表 3); 于住院第 8 日转至肾病内科继续治疗。患者仍有反复发热, 体温 $38\sim 39^\circ\text{C}$, 且左侧腰部疼痛, 泌尿系超声及肾脏 CT 提示左肾盂脓肿, 予以穿刺引流, 针对肾盂脓肿治疗 2 个月余, 病情稳定出院。出院诊断: ① 颅内感染 (弗氏弧菌脑炎), 中毒性脑病; ② 脓毒症, 泌尿系感染, 左肾盂脓肿; ③ 急性胃肠炎; ④ 高乳酸血症呼吸性酸中毒加高 AG 代谢性酸中毒加代谢性碱中毒; ⑤ 急性肾功能不全; ⑥ 2 型糖尿病; ⑦ 脑梗死个人史。多西环素总疗程 10 d。回访患者身体状态良好, 生活可自理。

表 3 脑脊液宏基因二代测序结果

检查指标	入院第 1 日	入院第 4 日
弗氏弧菌 (序列数) ^{a)}	2 165	36

^{a)} 序列数: 每 10 000 条测得序列包含的阳性序列条数 (read per tenmillion)。

2 讨论

弧菌是革兰氏阴性细菌, 广泛分布于沿海和河口环境中, 包括致病高危的霍乱弧菌、副溶血弧菌、创伤弧菌, 致病相对低危的溶藻性弧菌、河流弧菌、哈维弧菌和弗氏弧菌等^[4]。弗氏弧菌是一种壳新海洋细菌, 菌体呈弯曲杆状或直杆状结构, 可通过极生鞭毛运动, 能够进行兼性厌氧代谢, 具有发酵葡萄糖的能力且可将其作为唯一碳源。既往有该菌引起人类肠胃炎^[5-7]、皮肤病变^[8]、蜂窝织炎^[9]相关病案报道。

弗氏弧菌的致病机制考虑与其结构鞭毛的存在有关, 鞭毛是弧菌运动的毒力因子; 致病因子除了蛋白酶、血凝素等水解酶外, 溶血素也是致病因子之一^[10], 弗氏弧菌培养上清液溶解红细胞的特性及其对上皮细胞的致死作用是其发病机制的显著特征, 这与溶血素和寡肽渗透酶蛋白具有体外溶血活性有关^[11]。脂多糖成分还通过阻止补体膜攻击复合物的形成从而阻止细胞裂解而在毒力中发挥重要作用^[12]。既往对弧菌基因层面的研究, TcpI 编码的内膜蛋白与甲基接受膜化学感受器中高度保守的信号结构域具有广泛的序列相似性, 在小肠定植中起重要作用, 以及毒力相关的序列可能在

细胞黏附中起作用^[13]。有研究表明弗氏弧菌感染可能的致病机制还与血糖高有关。几丁质是一种从海洋甲壳类动物的壳中提取出来的多糖物质,是N-乙酰葡萄糖胺通过 β 连接相聚而成的结构。生物信息血证据表明弗氏弧菌含有细胞外几丁质酶。可以分解几丁质,涉及N-乙酰基-D-葡萄糖胺和D-葡萄糖的趋化性和运输^[14-15]。弗氏弧菌的糖特异性黏附(脱黏附)装置是一种持续监测环境中营养水平的感官,细胞在与蛋白质合成相容的环境中黏附在糖上,并在耗尽任何所需营养时脱附,可能是为了迁移到更有利的地方^[16],这可能是血糖控制不佳患者致病的主要原因。

既往无弗氏弧菌脑炎的流行病学资料,据文献报道,弗氏弧菌感染的临床表现与河流弧菌感染非常相似,在个案报道中,弗氏弧菌最初被表型分析(API快速ID 32E)和基质辅助激光解吸(电离)时间飞行质谱法错误识别为河流弧菌^[9],但通过具有优势鉴别弧菌的dna J基因测序证实为弗氏弧菌^[17]。临床中弗氏弧菌感染更为罕见,美国疾病控制与预防中心报告了1997—2008年10株弗氏弧菌分离株,3株来自血液,2株来自伤口,5株来自粪便^[12]。已知的河流弧菌感染的危险因素是接触海水和海产品以及潜在的疾病,如肝脏疾病、免疫功能低下、铁超载和糖尿病^[18]。然而,弗氏弧菌感染的危险因素尚不清楚,在既往多个病例报道及本病例中发现糖尿病可能是其危险因素。从受污染的生鱼和贝类中检测到弗氏弧菌^[3],因此在预防方面重要的是要考虑海鲜是否生食,并警惕因煮熟的海鲜产生二次污染的可能。

据了解此病例是第1例弗氏弧菌脑炎患者,此患者基础血糖控制差,糖化血红蛋白11%左右,食用烹饪的死鱼后出现呕吐、腹痛症状,后出现了意识障碍进行性加重,考虑到患者有不洁水产品食入史,因此诊断考虑中毒性脑病及神经系统感染的可能,因患者病情危重且急,脑脊液普通培养结果慢且阳性率低,因此我们除了脑脊液常规、生化、隐球菌荚膜抗原及培养等常规检查,也外送了脑脊液mNGS。脑脊液mNGS的结果是弗氏弧菌,对弗氏弧菌进行回顾性文献学习,结合此患者的病史、症状,我们考虑弗氏弧菌是致病菌,并且根据弗氏弧菌的药敏多西环素敏感^[19]和个案报道使用多西环素治疗效果佳,因此我们也选择了多西环素,并且治疗效果满意。基于患者出现泌尿系来源脓毒症及肾盂脓肿,考虑与肾结石碎石有关^[20],回顾可能在疾病起初出现急性胃肠炎伴有腹痛症状,行腹部超声检查提示肾结石,考虑当时不能鉴别腹痛是急性胃肠炎所致还是肾结石原因,因此予以紧急碎石治疗。考虑大肠埃希菌所致的泌尿系感染与碎石有关,并逆行性入血所致血流感染,予以美罗培

南抗感染有效。住院后期因反复发热及左侧腰部疼痛,动态监测泌尿系超声及肾脏CT明确为肾盂脓肿,也有可能因为肾结石碎石病情加重且变得复杂。

弗氏弧菌脑炎可能致病路径为肠道感染弗氏弧菌后入血,并侵犯神经系统,我们在使用多西环素治疗后的第2天同时做了血和脑脊液的mNGS,但未检测出血中存在弗氏弧菌,考虑可能是多西环素快速对血液里的细菌进行杀灭进而导致检测阴性。但脑脊液的细菌载荷下降并没有消除,考虑与多西环素透过血脑屏障较为缓慢有关,所以颅内感染路径并不十分明确;但是患者的家属也同时食用了一样的死鱼,没有任何症状,家属血糖正常,考虑患者致病的原因可能是血糖控制极差。

弗氏弧菌感染抗生素的选择是依据既往的个案报道,对于弗氏弧菌引起的急性胃肠炎选用多西环素和环丙沙星后症状改善且粪便再培养阴性^[5],引起的下肢蜂窝织炎使用头孢他啶+多西环素^[9]以及下肢皮肤软组织感染使用莫西沙星和环丙沙星后控制^[8];还有报道1个月大的婴儿没有使用抗生素弗氏弧菌肠炎自愈^[6]。弗氏弧菌耐药的报道较少,既往有报道对氨苄西林(86%)和头孢菌素(21%)^[21]、哌拉西林他唑巴坦^[9]和阿莫西林/克拉维酸耐药^[7]。弗氏弧菌敏感的抗生素包括复方新诺明、庆大霉素、氯霉素、四环素和环丙沙星^[5]以及阿米卡星、亚胺培南、头孢他啶、头孢西丁^[7]。但对于哪种药物可以穿透血脑屏障尚不清楚,本病例弗氏弧菌脑炎使用美罗培南效果不佳,有研究提示河流弧菌对美罗培南的敏感度在90%,弗氏弧菌对美罗培南的药敏结果没有相关数据^[19],但确定的是使用多西环素临床症状好转。因此对弗氏弧菌脑炎感染的最佳抗菌治疗尚未确定,未来研究弗氏弧菌抗菌治疗是很有必要的。

综上所述,本病例报道第1例弗氏弧菌脑炎,因糖尿病患者血糖控制不佳,在食用不洁水产品后,出现恶心、呕吐及腹痛症状,并出现了意识障碍,脑脊液mNGS结果为弗氏弧菌。通过本病例使临床医生认识到糖尿病并发弗氏弧菌脑炎,多西环素治疗有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brenner DJ, Hickman-Brenner FW, Lee JV, et al. *Vibrio furnissii* (formerly aerogenic biogroup of *Vibrio fluvialis*), a new species isolated from human feces and the environment [J]. *J Clin Microbiol*, 1983, 18(9):816-824.
- [2] Dalsgaard A, Glerup P, Høybye LL, et al. *Vibrio furnissii* isolated from humans in Peru: a possible human pathogen? [J]. *Epidemiol Infect*, 1997, 119(2): 143-149.

- [3] Janda JM, Powers C, Bryant RG, et al. Current perspectives on the epidemiology and pathogenesis of clinically significant *Vibrio* spp [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1988, 1(3): 245-267.
- [4] Austin B. *Vibrios* as causal agents of zoonoses [J]. *Vet Microbiol*, 2010, 140: 310-317.
- [5] Ballal M, Shetty V, Bangera SR, et al. *Vibrio furnissii*, an emerging pathogen causing acute gastroenteritis: a Case Report [J]. *JMM Case Rep*, 2017, 4(9): e005111.
- [6] Hickman-Brenner FW, Brenner DJ, Steigerwalt AG, et al. *Vibrio fluvialis* and *Vibrio furnissii* isolated from a stool sample of one patient [J]. *J Clin Microbiol*, 1984, 20(1): 125-127.
- [7] Mohebi S, Saboorian R, Shams S. The first report of *Vibrio fluvialis* isolated from a clinical sample in Iran [J]. *Iran J Microbiol*, 2022, 14(5): 677-682.
- [8] Derber C, Coudron P, Tarr C, et al. *Vibrio furnissii*: an unusual cause of bacteremia and skin lesions after ingestion of seafood [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(6): 2348-2349.
- [9] Sun J, Su H, Zhang W, et al. Comparative genomics revealed that *Vibrio furnissii* and *Vibrio fluvialis* have mutations in genes related to T6SS1 and T6SS2 [J]. *Arch Microbiol*, 2023, 205(5): 207.
- [10] Lux TM, Lee R, Love J. Genome-wide phylogenetic analysis of the pathogenic potential of *Vibrio furnissii* [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 435.
- [11] Wu TK, Wang YK, Chen YC, et al. Identification of a *Vibrio furnissii* oligopeptide permease and characterization of its in vitro hemolytic activity [J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(22): 8215-8223.
- [12] Horseman MA, Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection [J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(3): e157-e166.
- [13] Lux TM, Lee R, Love J. Complete genome sequence of a free-living *Vibrio furnissii* sp. nov. strain (NCTC 11218) [J]. *J Bacteriol*, 2011, 193(6): 1487-1488.
- [14] Bouma CL, Roseman S. Sugar transport by the marine chitinolytic bacterium *Vibrio furnissii*. Molecular cloning and analysis of the glucose and N-acetylglucosamine permeases [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(52): 33457-33467.
- [15] Yu C, Bassler BL, Roseman S. Chemotaxis of the marine bacterium *Vibrio furnissii* to sugars. A potential mechanism for initiating the chitin catabolic cascade [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(13): 9405-9409.
- [16] Yu C, Lee AM, Roseman S. The sugar-specific adhesion/deadhesion apparatus of the marine bacterium *Vibrio furnissii* is a sensorium that continuously monitors nutrient levels in the environment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, 149: 86-92.
- [17] 陈静, 童桂香, 黄鸾玉, 等. 基于 *dnaJ* 基因的弧菌 PCR 检测方法 [J]. *南方农业学报*, 2018, 49(6): 1228-1234.
- [18] Igbinsola EO, Okoh AI. *Vibrio fluvialis*: an unusual enteric pathogen of increasing public health concern [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(10): 3628-3643.
- [19] Hassan M, Mohd Ali MR, Zamri HF, et al. Distribution, Prevalence and Antibiotic Susceptibility Profiles of Infectious Noncholera *Vibrio* Species in Malaysia [J]. *J Trop Med*, 2023, 2023: 2716789.
- [20] 刘霞明, 檀立端, 王娴等. 输尿管结石合并急性肾盂肾炎患者进展为尿脓毒症的危险因素 [J]. *临床急诊杂志*, 2023, 24(8): 404-411.
- [21] Hashimoto T, Takaya S, Kutsuna S, et al. A case report of *Vibrio furnissii* bacteremia and cellulitis in a malnourished patient without an apparent site of entry [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(1): 65-67.

(收稿日期: 2023-08-24)