

1 例惠普尔养障体致肺部感染的药物治疗分析

徐光辉^{1a,2}, 杜同心^{1b}, 盛淇², 王金平^{2*} (1.南方科技大学医院, a.临床药学科, b.胸外科, 广东 深圳 518055; 2.深圳市第二人民医院药学部, 广东 深圳 518035)

摘要: 目的 提高对肺部感染惠普尔养障体抗感染药物治疗的认识。方法 回顾性分析 1 例惠普尔养障体引起免疫力正常患者肺肿物的临床资料, 通过查阅指南和近 3 年相关文献报道, 分析及总结惠普尔养障体致肺部感染的抗感染药物治疗方案。结果 患者使用头孢曲松联合复方磺胺甲噁唑抗感染治疗后病情好转, 继续复方磺胺甲噁唑序贯治疗, 随访结果显示肺肿物明显缩小, 治疗有效。结论 惠普尔养障体致免疫正常患者肺肿物较罕见, 应及时明确病原菌, 尽早使用以头孢曲松、复方磺胺甲噁唑为基础的单药或者联合治疗的抗感染方案。

关键词: 惠普尔养障体; 肺肿物; 抗感染治疗

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2025)05-0766-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240310

引用本文: 徐光辉, 杜同心, 盛淇, 等. 1 例惠普尔养障体致肺部感染的药物治疗分析[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(5): 766-769.

Pharmacotherapy Analysis of One Case of Pulmonary Infection Caused by *Tropheryma Whipplei*

XU Guanghui^{1a,2}, DU Tongxin^{1b}, SHENG Qi², WANG Jinping^{2*} (1.Southern University of Science and Technology Hospital, a.Department of Clinical Pharmacy, b.Department of Chest Surgery, Shenzhen 518055, China; 2.Department of Pharmacy, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To enhance understanding of antimicrobial therapy for pulmonary infections caused by *Tropheryma whipplei*. **METHODS** The clinical data of one case of lung mass caused by *Tropheryma whipplei* in an immunocompetent patient were retrospectively analyzed, and the anti-infective drug treatment plan for lung infection caused by *Tropheryma whipplei* was analyzed and summarized by reviewing the guidelines and the relevant literature reports in the past three years. **RESULTS** After receiving anti-infective treatment with ceftriaxone combined with cotrimoxazole, the patient's condition improved. The patient continued with sequential therapy using cotrimoxazole. Follow-up results showed a significant reduction in the lung mass, indicating that the treatment was effective. **CONCLUSION** Lung mass in immunocompetent patients due to *Tropheryma whipplei* are rare, and the pathogen should be promptly identified and an anti-infective regimen based on ceftriaxone and cotrimoxazole, either as a single agent or in combination, should be used at the earliest possible time.

KEYWORDS: *Tropheryma whipplei*; lung mass; anti-infective therapy

惠普尔养障体是一种革兰氏染色阳性杆菌, 属于条件致病菌。惠普尔养障体感染可导致患者引起一种慢性、复发性累及多系统的全身感染性疾病——惠普尔病, 该疾病在 1907 年被美国病理学家乔治·海特首次报道, 详细的发病机制尚不清楚。在全球范围内, 惠普尔病是一种罕见疾病, 总体发病率约为 $1 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-6}$, 平均发病年龄为 55 岁, 男性发病率远高于女性, 比例为 4 : 1^[1]。

全球已报道出的惠普尔养障体感染人群常为肿瘤、器官移植等存在免疫缺陷者。该病原菌主要影响胃肠道系统^[2], 典型临床表现类似吸收不良综合征的胃肠道症状, 表现为腹痛、腹泻、体质量减轻。此外惠普尔养障体影响心血管系统、中枢神经系统、关节等其他系统, 常表现为关节痛、淋巴结肿大、发热和精神错乱、癫痫发作、谵妄、认知障碍、身体运动异常、嗜睡和锥体外系

基金项目: 国家卫健委医院药学高质量发展研究项目 (NIHAYS2317); 广东省医院药学研究基金 (澳美基金)(2022A07); 中国优生优育协会科研项目 (2024K040)

作者简介: 徐光辉, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: xuguanghui1021@126.com *通信作者: 王金平, 女, 博士, 主任药师 E-mail: 787079848@qq.com

症状等神经系统症状。惠普尔养障体导致肺部感染病例较少，其中免疫力正常患者更为少见，已报道的患者肺部影像学表现以小结节、磨玻璃等为主，国内暂未发现肺肿物(直径>3 cm)相关病例报道。本研究报告1例免疫力正常的肺肿物患者，经肺泡灌洗液宏基因组测序证实为惠普尔养障体感染，经头孢曲松联合复方磺胺甲噁唑抗感染治疗，取得良好治疗效果，同时整理分析近3年国内外相关文献报道，以期为临床诊治提供参考。

1 临床资料

1.1 病史

患者男性，36岁，因“间断右侧胸痛1 d”于2023年11月20日入院。患者1 d前无明显诱因出现右侧胸痛，无发热，无恶心、呕吐，无胸闷、气促，无咯血，无上肢疼痛，无心悸、消瘦，为进一步诊治，就诊于南方科技大学医院门诊，查胸部CT示：①右肺上叶前段结节，考虑感染性病变可能，不排除隐球菌感染，建议结合临床，治疗后复查。②双肺尖间隔旁型肺气肿。门诊以“右上肺肿物”收入院，自发病以来精神、睡眠、食欲可，大小便正常，近期体质量无明显变化。

既往史：平素健康状况良好。否认慢性病、传染病史，无手术、外伤、输血史，无食物及药物过敏史，按规定接种疫苗。

1.2 入院查体及辅助检查

体温36.9℃，脉搏每分钟89次，呼吸每分钟20次，血压117/86 mmHg，查体合作，发育、营养、神志、体位、面容与表情、皮肤黏膜等均未见异常。

11月21日(d2)实验室检查结果：血常规白细胞计数 $8.63 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞百分比65.50%，淋巴细胞数 $1.87 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，降钙素原 $< 0.10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，血沉 $11 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ ，此外肝肾功能、电解质、肿瘤标志物、凝血功能、尿液分析，隐球菌抗原检测均未见异常值。入院胸部CT示：①右肺上叶前段见实性结节，其内密度不均，大小约 $18 \text{ mm} \times 13 \text{ mm}$ ，可见长短毛刺，边缘模糊，周围可见渗出改变，支气管似有截断。②余肺视野内未见异常密度影，气管、支气管通畅，肺门、纵隔未见肿大淋巴结。

入院诊断：肺肿物(右肺上叶)。

1.3 治疗经过

初始经验性抗感染治疗：根据11月20日入院时胸部CT考虑感染性病变可能，入院后11月21日(d2)经验性予环丙沙星氯化钠注射液(d2~d10, 400 mg q12h ivgtt)抗感染治疗，同时送检血培养、痰培养病原学检查。11.29日(d10)复查胸部CT示：实性结节病灶体积较前明显增大，最大横断面约 $19 \text{ mm} \times 23 \text{ mm}$ 。此外细菌及真菌病原学检查均为阴性。考虑患者感染控制不佳，停用环丙沙星，改用哌拉西林他唑巴坦(d10~d17, 4.5 g q8h ivgtt)联合多西环素(d10~d17, 100 mg q12h po)经验性广覆盖抗感染治疗，同时行电子支气管镜检查，肺泡灌洗液送检病原学培养及宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, NGS)。在其治疗期间，结核杆菌阴性，肺泡灌洗液细菌培养阴性，(1,3)- β -D-葡聚糖试验(1-3- β -D-glucan test, G试验)、半乳甘露聚糖抗原试验(galactomannan antigen test, GM试验)阴性。但患者病情加重，开始有咳嗽，咳痰，痰中伴少许血丝，出现胸闷症状。

目标性抗感染治疗：12月5日(d17)患者肺泡灌洗液NGS结果显示惠普尔养障体，序列数1020，鼻病毒C型，序列数5381。诊断为惠普尔养障体、病毒混合感染，停用哌拉西林他唑巴坦和多西环素，12月6日改用头孢曲松(深圳立健药业有限公司，批号：23101309, d18~d31, 2 g qd ivgtt)和复方磺胺甲噁唑片(特一药业集团股份有限公司，批号：11230812, d18~d31, 960 mg q12h po)抗感染治疗，此外医师考虑到人鼻病毒临床病原学检出率较高，健康人群中也有一定比例的携带者，常引起普通感冒等自限性疾病^[3]，因此未予抗病毒治疗。12月19日(d31)患者一般情况好转，予出院，出院带药口服复方磺胺甲噁唑片2片 q12h 3个月。

出院诊断：肺肿物(右肺上叶惠普尔养障体感染)。

随访：2024年1月16日(出院28 d)患者门诊复查胸部CT示：实性结节病灶体积较前明显缩小，最大横断面约 $10 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ 。

2 讨论

惠普尔养障体是一种革兰氏阳性杆菌，该病原菌可从各种临床样本中分离得到，但其培养不敏感，无法作为感染诊断的常规方法。惠普尔病

的诊断通过活检和微生物鉴定，诊断标准要求活检组织中的泡沫状巨噬细胞高碘酸-希夫染色 (periodic acid-Schiff stain, PAS) 阳性，如果呈阴性，也可以通过以下 2 项的阳性结果来做出诊断：①PAS 染色显示受累组织活检标本中存在泡沫状巨噬细胞。②PCR 检测惠普尔养障体或检测细菌特异性 16S rRNA。③惠普尔养障体抗体免疫组织化学染色结果^[1]。

惠普尔养障体感染的治疗在于尽早使用敏感抗菌药物。较多文献指出经抗菌药物治疗后，患者临床缓解通常能够快速改善。目前一线的惠普尔养障体感染治疗方法为初始治疗：头孢曲松 (2 g ivgtt qd)，治疗 2 周；长期治疗：复方磺胺甲噁唑 (960 mg bid)，持续 1 年。这种治疗方法在较多临床报道中取得成功^[2,4-6]，但有文献指出使用复方磺胺甲噁唑治疗期间，患者可能出现复发^[7]。国外有研究发现体外条件下，惠普尔养障体对复方磺胺甲噁唑存在天然耐药性，基因测序显示惠普尔养障体缺少甲氧苄啶的作用位点，并建议放弃使用复方磺胺甲噁唑治疗惠普尔养障体感染疾病^[8]。同时国内有复方磺胺甲噁唑治疗无效病例报道^[9]。一项对 21 株来自中国、法国、加拿大和德国的惠普尔养障体基因组测序研究工作证实，不同地区来源的惠普尔养障体具有高度相似基因组特征^[10]。目前，复方磺胺甲噁唑治疗差异原因尚不清楚。针对一线治疗方案不耐受、复发或无效患者，初始治疗可替换为美罗培南 (1 g ivgtt tid)，治疗 2 周。长期治疗可替换为强力霉素 (200 mg po qd) 联合羟氯喹 (600 mg po qd)^[7,11]，持续 1 年，或者是将强力霉素更换为多西环素^[12]。

作为条件致病菌，文献报道中的惠普尔养障体感染者主要集中在免疫缺陷患者，例如肾移植长期服用免疫抑制剂患者^[5]、肿瘤患者^[13-14]、糖尿病且血糖控制不佳患者^[15]、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 患者^[16]。文献报道的惠普尔养障体感染部位主要为胃肠道系统，针对肺部感染病例报道相对有限。近 3 年 11 例肺部感染惠普尔养障体的文献报道中^[12-21]，患者年龄分布在 28~70 岁，平均年龄 (44.66±17.96) 岁，男性 8 例 (72.73%)，存在免疫缺陷患者 7 例 (63.64%)，患者主诉以咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛为主，胸部 CT 影像呈现空洞、结节、磨玻璃密度影等不同表现。10 例患者 (90.91%) 支气

管肺泡灌洗液 NGS 检出惠普尔养障体感染。治疗效果上，10 例 (90.91%) 治疗后病灶明显好转，最终明确的有效治疗方案具体包括：复方磺胺甲噁唑单药治疗 4 例，头孢曲松联合复方磺胺甲噁唑治疗 2 例，美罗培南联合复方磺胺甲噁唑治疗 2 例，强力霉素单药治疗 1 例，强力霉素联合羟氯喹治疗 1 例。此外，1 例厄他培南联合哌拉西林他唑巴坦钠治疗失败，病情恶化。11 例患者总疗程差异较大。

本例病例报道患者为 36 岁中年男性，无基础疾病，无免疫缺陷状态，临床主诉仅胸痛，入院时胸部 CT 提示肺结节大小约 18 mm×13 mm，经环丙沙星经验性抗感染治疗 9 d，复查胸部 CT 提示肺结节大小约 19 mm×23 mm。考虑病情进展，将环丙沙星改为哌拉西林他唑巴坦联合多西环素抗感染治疗，治疗期间肺部感染仍进一步加重，患者出现胸闷，咳嗽，咳痰，痰中伴少许血丝。肺泡灌洗液 NGS 检出惠普尔养障体后针对性调整抗感染治疗，给予头孢曲松联合复方磺胺甲噁唑抗感染治疗 12 d，患者无胸痛、胸闷等不适后出院，出院后继续复方磺胺甲噁唑治疗，出院 1 月后再次复查胸部 CT 提示肺结节大小约 10 mm×8 mm，提示病灶部位明显缩小，治疗有效。此外，该病例报道展示出 NGS 在病原学诊断上的巨大潜力^[22-23]。

惠普尔养障体导致的肺部感染，患者可能会出现非典型症状，仅表现为咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷、气喘，并且通常无发热，炎症标志物正常。影像学表现上也常与病毒、真菌感染等相似，同时实验室常规血培养无法分离出这些细菌，以上众多不典型的临床特征常导致该类疾病极易误诊及错误的药物治疗。在国内，本研究首次报道 1 例惠普尔养障体致免疫力正常患者肺肿物抗感染药物治疗的病例，同时整理近 3 年国内外 11 例惠普尔养障体致肺部感染相关文献报道，总结其患者临床特征、药物治疗方案及治疗效果。针对惠普尔养障体致肺部感染的治疗，尽管以头孢曲松、复方磺胺甲噁唑为基础的单药或者联合治疗的抗感染方案能够取得良好的治疗效果，但如果治疗不及时或者抗感染药物选择不正确，可能会对患者健康造成毁灭性影响，甚至导致患者死亡。本病例报道为临床医师与临床药师在诊断由罕见病原菌惠普尔养障体引发的肺部感

染及其抗感染药物治疗方面提供参考。

REFERENCES

- [1] DOLMANS R A, BOEL C H, LACLE M M, et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 529-555.
- [2] VIEGAS A F, LOPES A M, VENADE G, et al. Why is Whipple's disease still a challenging diagnosis? A case report and brief review of literature[J]. Cureus, 2023, 15(1): e34029.
- [3] WANG Q, LUO M, WANG X, et al. Advances in research on human rhinovirus[J]. Chin J Exp Clin Virol(中华实验和临床病毒学杂志), 2023, 37(2): 216-221.
- [4] HUJOEL I A, JOHNSON D H, LEBWOHL B, et al. *Tropheryma whipplei* infection(Whipple disease) in the USA[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(1): 213-223.
- [5] NASIM A, DODANI S K, BADLANI S, et al. Whipple's disease in renal transplant recipients: Management experience of seven cases from Pakistan[J]. Transpl Infect Dis, 2022, 24(1): e13769.
- [6] FEURLE G E, JUNGA N S, MARTH T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 478-486.
- [7] MARTH T, MOOS V, MÜLLER C, et al. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): e13-e22.
- [8] FENOLLAR F, PERREAL C, RAOULT D. *Tropheryma whipplei* natural resistance to trimethoprim and sulphonamides *in vitro*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(4): 388-390.
- [9] ZHANG H M, YU H Y, ZOU M, et al. Analysis of clinical features of *Tropheryma whipplei* pneumonia[J]. West China Med J(华西医学), 2023, 38(4): 500-505.
- [10] LYU Z D, CHEN Y, ZHOU H Q, et al. Genomic characterization of two metagenome-assembled genomes of *Tropheryma whipplei* from China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022(12): 947486.
- [11] LAGIER J C, FENOLLAR F, LEPIDI H, et al. Treatment of classic Whipple's disease: From *in vitro* results to clinical outcome[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(1): 219-227.
- [12] YIN X D, XU M L. Severe *Tropheryma whipplei* pneumonia: A case report[J]. Chin J Infect Contr(中国感染控制杂志), 2022, 21(8): 812-815.
- [13] ZHOU Y L, YANG N, RUAN S L, et al. Lung cancer patient with *Tropheryma whipplei* and *Nocardia* co-infection[J]. Ultrastruct Pathol, 2023, 47(5): 451-459.
- [14] YUE X L, XI X X, ZHANG M, et al. Pulmonary mucinous adenocarcinoma combined with bronchial squamous cell Papilloma and infection with *Tropheryma whipplei*: A case report[J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2023, 26(7): 553-558.
- [15] 诸炳骅, 唐菁, 方荣, 等. 结核分枝杆菌与惠普尔养障体致肺部混合感染 1 例并文献回顾[J]. 贵州医药, 2021, 45(5): 711-712.
- [16] WU D F, HUANG H X. AIDS patient infected with *Tropheryma whipplei* and *Pneumocystis jirovecii*: One case report[J]. Chin J Infect Contr(中国感染控制杂志), 2023, 22(11): 1377-1380.
- [17] ZHANG W M, XU L. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whipplei*[J]. Open Med(Wars), 2021, 16(1): 843-846.
- [18] ZENG H Y, SHE D Y. Whipple's disease characteristic of pulmonary infection: A case report[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2021, 21(5): 609-611.
- [19] HOFMANN P, DURISCH N, BUETIKOFER C, et al. Granulomatous lung disease and immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(6): e243633.
- [20] 周莹, 白文学, 岳俊卿, 等. 以肺炎为主要表现的惠普尔病二例[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 493-494.
- [21] 吴兴贵, 杨明夏, 施宇佳. 肺泡灌洗液宏基因组学测序诊断惠普尔养障体致肺炎伴肺脓肿 1 例[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2023, 43(9): 1329-1332.
- [22] WANG D X, WANG C J, SUN J, et al. Pharmaceutical practice of clinical pharmacists participated in a patient with dermatomyositis and knee joint infection caused by *Talaromyces marneffeii*[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(5): 673-676.
- [23] MENG F Y, LIANG H Y. Pharmacotherapy analysis of one case of suspected intracranial infection caused by *Mycobacterium chelonae* after cerebral hemorrhage operation[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(2): 231-234.

收稿日期: 2024-01-24
(本文责编: 陈怡心)