DOI：10.3969/j.issn.1002－2694.2021.00.165

·疾病防治·

福建省首例纳格里阿米巴（*Naegleria fowleri*）感染的诊治分析

陈宝建[1]，谢汉国[1]，林婉挥[2]

摘　要：目的　分析福建省首例人感染纳格里阿米巴的临床表现与实验室资料，以提高对原发性阿米巴性脑膜脑炎的诊断与治疗效果。**方法**　采用直接涂片法与碘液染色涂片法观察脑脊液中的寄生虫；采用分子生物学PCR技术检测基因序列并进行分析。**结果**　脑脊液标本在显微镜下发现阿米巴原虫包囊；基因序列测定显示为纳格里阿米巴，当测序检测深度超过25 M时，读取值的基因组比例最高。**结论**　本例纳格里阿米巴病为福建省首次发现。该病发展迅速、病情险恶、死亡率高。目前尚无特效药物治疗，抗阿米巴药物效果不佳，应引起重视。

关键词：纳格里阿米巴；感染；诊断
中图分类号：R382.1　　**文献标识码：**B　　**文章编号：**1002－2694(2022)01－0089－04

Clinical analysis of the first *Naegleria fowleri* infection in Fujian Province

CHEN Bao-jian[1], XIE Han-guo[1], LIN Wang-hui[2]

(1. *Fujian Provincial Key Laboratory for Zoonoses Research, Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou* 350001, *China*;
2. *Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou* 350001, *China*)

Abstract: We report the first case of a human *Naegleria fowleri* infection, together with clinical and laboratory analyses. The parasite was observed in cerebrospinal fluid (CSF) through direct saline smearing, iodine staining and microscopic examination. The PCR generated products from the CSF were sequenced for homology analysis. Large numbers of amoebic cysts were visualized in the CSF through microscopy. The CSF was subjected to BGISEQ-500 detection, which identified sequence reads uniquely corresponding to the *N. fowleri* genome. This is the first case report of human *N. fowleri* infection in Fujian Province, China. The corresponding diagnosis and treatment of primary amoebic meningoencephalitis was simultaneously analyzed.

Keywords: *Naegleria fowleri*; infection; diagnosis

Corresponding author: Chen Bao-jian, Email: bob-cbj@163.com

纳格里阿米巴是一种致病性的、可自由生长、高活动性的阿米巴原虫，为近10多年来才被认识的一种新的病原。该阿米巴可直接经鼻粘膜沿嗅神经通过筛状板侵入颅内，导致原发性阿米巴性脑膜脑炎（Primary amoebic meningoencephalitis，PAM），该病起病急、病程短、病情险恶、死亡率高。

该病于1965年在澳大利亚首先报道由纳格里阿米巴引起的PAM，目前主要分布于美国、英国、法国、比利时、捷克、日本、印度、泰国、新西兰等[1-2]。我国于1978年在河南省发现第1例PAM。中国台湾地区于1988年和1994年各报道1例，北京友谊医院于1991年和1996年各报道1例，海南省2003年报道1例，河北省2006年报道1例[3-10]。因此，本病在国内属于罕见疾病，发现病例多已死亡。本文报道了2020年9月在福建省发现的1例病例的诊疗过程。

1　资料与方法

1.1　临床资料　患者的病历资料包括临床各项目检查、治疗方案、各科室病情会诊与研判分析等

通讯作者：陈宝建，Email：bob-cbj@163.com；
ORCID：0000-0002-4238-4634
作者单位：1. 福建省疾病预防控制中心，福建省人兽共患病研究重点实验室，福州 350001；
2. 福建医科大学附属协和医院，福州 350001

资料。

1.2 方 法

1.2.1 实验室检查和辅助检查 包括血、尿常规，血液生化、脑脊液常规、脑脊液生化、细菌培养、CT和B超等检查。

1.2.2 病原学检测 脑脊液标本以直接涂片法与碘液染色涂片法镜检。

1.2.3 分子生物学检测 脑脊液标本由医院送第三方检测机构(福建生物医药分析检测中心)开展基因测序，以探索病因。

2 结 果

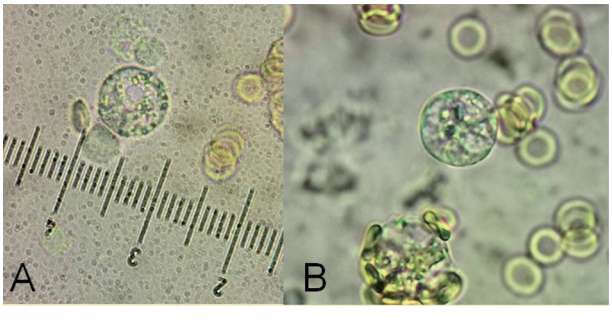
2.1 临床资料 患者，田某某，男，47岁，家住福州。2020年9月10日，以“发热3 d，神志不清1 d”为主诉入住福建医科大学附属协和医院。入院检查：T：36.2 ℃，P：142 次/min，R：14 次/min，BP：135/98 mmHg。急性面容，双肺呼吸音粗。神志深昏迷，双侧瞳孔不等大，对光反射消失、角膜反射消失，头眼反射消失，四肢疼痛刺激无活动，四肢坠落试验阳性，四肢肌张力增高。实验室检查：脑脊液常规潘氏试验阳性，红细胞＋＋＋；脑脊液生化显示微量总蛋白22 807 mg/L、葡萄糖0.01 mmol/L。脑CT扫描显示弥漫性脑水肿。入院12 h后，患者失去知觉，右瞳孔扩大，对光反射消失。16 h后出现全身强直阵挛发作，并出现呼吸困难，随后被送入神经内科重症监护病房(NICU)。

入院后，患者脑脊液样本送第三方生物医药分析检测中心和疾病预防控制中心检测，结果均显示阿米巴原虫感染。诊治期间，先后予以万古霉素、舒普深、美罗培南、头孢曲松钠、青霉素、两性霉素B脂质体等抗感染，辅以血管活性药物等治疗，但病情发展仍然迅速，未见好转。经过完善的相关检查和多科室会诊，并结合临床特征与神经电生理学数据变化，均提示患者已经是脑死亡。应病人家属要求使用了床旁CRRT治疗，以维持电解质平衡。2020年11月10日，患者自动出院。临床诊断为纳格里阿米巴脑膜脑炎、脑疝形成、多脏器功能衰竭(心、肝、肾脏及免疫系统等)、脓毒血症、肺部感染、电解质紊乱、代谢性酸中毒等。

病史追踪：患者发病前近3年来一直在本地区城郊某建筑公司工作，从事工地施工管理，并租住当地民房，周围卫生环境差。平时经常使用池塘水、沟水洗漱，有时也有被旧水管中的废水或污水溅湿脸面部或全身。发病前2周出现乏力、低热、头痛、背痛等不适，未引起重视，直至出现发热而就诊。

2.2 实验室检查和辅助检查结果 实验室检查：血常规：WBC 15.81×10^9/L、中性粒细胞93.40%、血小板 203×10^9/L、Hb 141.0 g/L；尿常规：尿白细胞＋、尿红细胞＋＋＋、尿蛋白＋；血生化：总蛋白47.6 g/L、白蛋白30.1 g/L、球蛋白17.5 g/L、葡萄糖为11.33 mmol/L、无机磷酸盐0.27 mmol/L；乙肝两对半阴性，HIV、TP、HCV抗体均为阴性；AFP、CA199、CEA未见异常；脑脊液常规：潘氏试验阳性，红细胞＋＋＋、中性粒细胞87%；脑脊液生化：微量总蛋白22 807 mg/L，蛋白质浓度2 250 mg/L，葡萄糖0.01 mmol/L。细菌、真菌培养：检出白念珠菌、黄曲霉菌、肺炎克雷伯菌和丝状真菌等。辅助检查：脑CT扫描显示弥漫性蛛网膜下腔出血、脑水肿，中脑室消失；动态脑电图显示严重异常，出现低平脑波，慢性活动增多。

2.3 病原学检测结果 脑脊液标本以直接涂片法和碘液染色涂片法，分别于400倍显微镜下观察，均发现阿米巴原虫包囊。该包囊呈圆形，直径约为15～18 μm。胞核1个，囊壁光滑。见图1。



A：直接涂片(400×)；B：碘液涂片(400×)；2.5 μm/格

图1 患者脑脊液中阿米巴原虫包囊形态

Fig.1 Cyst morphology in the cerebrospinal fluid sample from the patient

2.4 PCR检测及序列分析 在BGIS EQ-500平台上执行NGS。分析显示：当序列检测确定12752(75011765)时，序列读取0.017%唯一对应的为*N. fowleri*；当测序检测深度超过25 M，读取值覆盖了高比例的基因组；当从人类宿主的读取被排除在外时，*N. fowleri*读取值是所有微生物物种中最多的，占微生物总读取和未知或未分类读取的0.602%，并超过细菌或真菌的总读数。见图2。

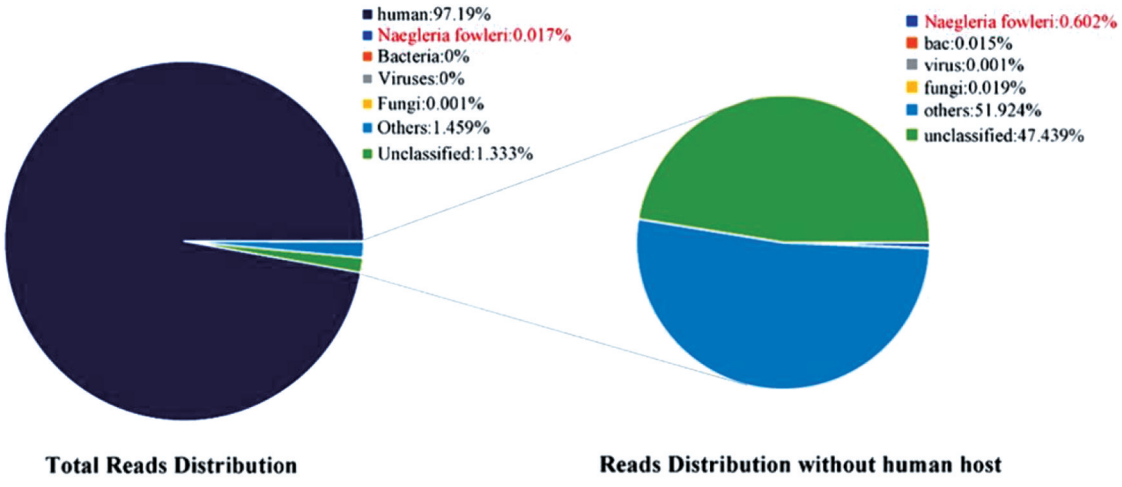


图 2　患者脑脊液的基因检测情况图

Fig.2　Detection of patient cerebrospinal fluid

2.5　诊断与治疗　根据患者的脑脊液标本的分子生物学与病原学检测结果，确诊为纳格里阿米巴原虫感染。

该疾病发展迅速，未做出诊断之时，患者就因颅内感染而死亡或脑死亡。患者在诊疗期间，先后予以万古霉素（1 g，q12h）、舒普深（3 g，q8h）、美罗培南（2 g，q12h）、头孢曲松钠（2 g，qd）、青霉素（4.5 g，q8h）、两性霉素 B 脂质体（10～60 mg，qd）等抗感染，辅以血管活性药物等治疗以维持血压；补充人血白蛋白提高免疫力；输注血浆、血小板、红细胞以补充凝血因子、血小板和血红蛋白，防止出血，提高血液携氧能力；雾化吸入、呼吸机辅助呼吸及保护肝肾、营养支持等对症处理后，患者仍然处于深昏迷，于 2020 年 11 月 10 日患者家属决定放弃救治，要求自动出院，出院后于次日死亡。

3　讨　论

纳格里阿米巴感染是近十多年来才被认识的一种新的寄生虫病。该阿米巴可直接经鼻腔粘膜沿嗅神经入脑后所致急性脑膜脑炎，该病起病急、病程短、病情险恶、死亡率高，目前尚无特效药物治疗，抗生素和其它化学药物均无效果，常用的抗阿米巴药物也无效果[11-12]。基因测序有助于快速诊断 *N. fowleri* 引起的 PAM，脑脊液检测找阿米巴有助确诊。实验室检查提示：中性粒细胞增加，呈细菌感染性脑膜脑炎表现，但革兰氏染色由于受阿米巴破坏，表现为阴性，这是本病与细菌性脑膜脑炎的不同之处，也是鉴别 PAM 和细菌性脑膜脑炎的重要区别。因此，临床医生普及这方面的知识，可提高对本病的诊断和治疗水平。

本病在国内十分罕见，病例稀少，已报道的 8 例感染者中仅有 1 例在生前诊断，其余均为死亡后腰穿或尸检而确定，本病例虽然生前确诊，但因缺乏有效的治疗措施，也无法幸免死亡的结局。

纳格里阿米巴是一种自由生长、有高度活动性的寄生原虫，存在形式为滋养体、包囊和鞭毛体 3 种形态，在感染组织中仅见其滋养体。人群感染主要通过接触污染的水体，一般有夏天死水塘游泳史或接触史，或有在温度较高的池塘、湖水中游泳史，在死水沟内洗头、洗脸洗鼻或使用长时间未用的水管内的水也可引起感染。因此，预防感染本病的最好方法就是不要在不干净的河水、湖水、池塘水中游泳、洗澡、洗脸等，避免接触长期不流动的管水，或避免被管水喷溅脸面部。一旦接触污染的水体后出现头痛、发热、恶心、呕吐、嗅觉异常等可疑症状时，应立即就医，争取早发现、早治疗。

利益冲突：无

引用本文格式：陈宝建，谢汉国，林婉挥.福建省首例纳格里阿米巴（*Naegleria fowleri*）感染的诊治分析[J].中国人兽共患病学报，2022，38(1)：89-92. DOI：10.3969/j.issn.1002－2694.2021.00.165

参考文献：

[1] Cemleno JR，Hernandez I，Yasin HE，et al.Meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*：epidemiological study in Anzoategui state，Venezuela[J].Rev Soc Bras Med Trop，2006，39(3)：264-268. DOI：10.1590/s0037-86822006000300007

[2] 黒木俊郎，山井志明，远藤卓郎，など.自由生活性アメーバと感染症[J].感染症，1999，29(4)：145.

[3] 曹兴午.原发性阿米巴脑膜脑炎临床与诊断（附 1 例报告）[J].中华医学检验杂志，1979，2(3)：147.

[4] 方军,程云方. 原发性阿米巴脑膜脑炎:附一例临床病理报告[J].上海第一医学院学报,1984,11:69-73.
[5] 赵伟秦,刘晓明,童启进. 原发性阿米巴(Naegleria 型)脑膜脑炎 1 例临床与病理[J].临床神经病学杂志,1991,4(4):223-224.
[6] 马向平,徐淑华.原发性阿米巴脑膜脑炎一例报告[J].中华神经科杂志,1996,29(2):74.
[7] 段卫红,郑志锋.原发性阿米巴脑膜脑炎 1 例报告[J].临床神经病学杂志,2002,15(2):93. DOI:10.3969/j.issn.1004-1648.2002.02.027
[8] 甘海忠,陈玉榕.原发性阿米巴性脑膜炎 1 例报告[J].新医学,2003,34(4):216.DOI:10.3969/j.issn.0253-9802.2003.04.046
[9] 陆毅,许月红,宋国勇.原发性阿米巴脑炎一例[J].临床放射学杂志,2006,25:884-885.
[10] 蔡皓东. 福氏纳格里阿米巴与原发性阿米巴脑膜脑炎[J]. 中华实验与临床感染病杂志, 2007,1(4): 252-254.
[11] Carter RF.Primary amoebic meningoencephalitis:clinical,patll-ologicaland epidemiological features of six fatal cases[J]. J Pathol Bacterial,1968,96:1-25.DOI:10.1002/path.1700960102
[12] Duma RJ,Ferrell HW, Nelson EC,et al.Primary amoebic meningoencephalitis[J].N Engl J Med,1969,281:1315-1323.DOI:10.1056/NEJM196912112812401

收稿日期:2020-12-18 编辑:张智芳

·消 息·

参考文献在文内的标注格式

采用顺序编码制时,对引用的文献,按它们在论文中出现的先后用阿拉伯数字连续编码,将序号置于方括号内,并视具体情况把序号作为上角标,或者作为语句的组成部分。

1. 在引用参考文献的地方加标记。这个标记是用方括号括起来的阿拉伯数字,其中的阿拉伯数字是文献的顺序号。比如,在引用第 25 个文献的地方所加的标记为[25]。

2. 给文献编序号要根据以下两点:一是只有文献第一次在文中出现时才编序号,换句话说,一篇文献只有一个序号,即使某文献在文中被多次引用,但在几个引用处都要标注同一个序号。二是以文献第一次出现的前后次序,从 1 开始连续编序号。例如,第一个第一次出现的文献,序号为 1;第二个第一次出现的文献,序号为 2;……。

3. 如果文献的作用是对正文作解释,标注时文献序号连同方括号都要使用比正文字号小,并把它们放在右上方(作为上角标);如果文献是作为句子的成分出现在正文之中,标注时文献序号连同方括号的字号要与正文的字号相同,并且把它们作为正文的一部分来书写(位置与正文平齐,不做为上角标),另外要注意的是一定要在方括号前面加上“文献”两个字。

4. 如果在正文的一处引用了多篇文献,标注时只用一个方括号,括号内列写这几篇文献的序号:若几个序号是连续的,只标注起、止序号,两序号之间加半字线“—”号;若几个序号不连续,各序号之间加逗号。