

• 个案分析 •

病原学证实的结核性腹膜炎 1 例并文献复习^{*}

彭 荣, 龚 倩[△]

复旦大学附属中山医院青浦分院检验科, 上海 201700

关键词: 结核性腹膜炎; 病原学; 金标准

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.029

文章编号: 1673-4130(2021)11-1404-03

中图法分类号: R526

文献标志码: C

结核性腹膜炎(TBP)是由结核分枝杆菌引起的弥散性腹膜感染,约占肺外结核的 12%^[1]。但 TBP 起病隐匿,临床表现往往不具有特异性,与非 TBP 相似,最常见的表现为腹痛、腹水混浊及发热^[2-3],故经常被误诊为细菌或真菌性腹膜炎,误诊率高达 14%^[4]。TPB 确诊主要依据腹水的检查,而腹水常规和生化缺乏特异性^[5],因此,腹水的病原学检查尤为重要,现报告本院病原学确诊的 TBP 1 例,并结合相关文献资料,探讨 TBP 实验室检查和病原学检查方法。

1 临床资料

患者,女,78 岁,因“血肌酐升高 10 余年,临时导管出血 1 d”入院。患者于 10 余年前体检发现肾功能不全,血肌酐大约 200 $\mu\text{mol/L}$,已出现双下肢水肿,但未规律诊治。2013 年复查肾功能血肌酐升至 500 $\mu\text{mol/L}$,遂行血液透析治疗至 2015 年,期间数次出现引流不畅,导致导管内血栓形成。遂至长征医院行腹膜透析管植入术,术后改腹膜透析。但患者反复发作透析相关性腹膜炎,分别于 2020 年 2、3、4 月因腹膜炎入住本院抗感染治疗,先后选用哌拉西林他唑巴坦、美洛西林、庆大霉素、左氧氟沙星、万古霉素等多种抗菌药物治疗,效果欠佳,故于 2020 年 6 月 30 日拔出腹膜透析管,改为血液透析治疗。2020 年 7 月 16 日出现导管处出血,自行按压止血无效,遂收入院进一步诊治。患者既往史及家族史无特殊,无传染性疾病史。入院查体:血压 134/75 mm Hg,心肺(一);腹软,中上腹轻度压痛,无肌紧张及反跳痛,隧道口无分泌物;双下肢水肿(+),神经系统检查(一)。入院后腹部超声显示,腹腔内见游离无回声区,左中腹深度达到 100 mm,提示腹水。

2 病原学检查

该患者 2020 年 3 月因腹膜炎住院时,腹水曾培养出华纳氏葡萄球菌,其他病原学(包括结核分枝杆

菌)均阴性,并按照华纳氏葡萄球菌药物敏感试验结果给予万古霉素留置于腹膜透析液 1 个月,但效果不明显。此次患者入院行腹腔穿刺置管术,引流出草黄色脓样腹水约 1 800 mL,腹水常规显示,白细胞计数 $1.78 \times 10^9/\text{L}$,白细胞介素 669.14 pg/mL,降钙素原 1.94 ng/mL,C 反应蛋白 129.75 mg/L,提示严重感染。但腹水反复培养均无细菌生长,涂片未见真菌。后发现该患者血液结核抗体阳性,腹水腺苷脱氨酶(ADA)113 U/L,有结核感染的迹象,行腹水找抗酸杆菌。微生物结核室收到标本后,先将标本静置 2~4 h,然后 $3\,000 \times g$ 离心 20 min,取沉淀涂片^[6]。在染色过程中,避免流水直接冲击,否则容易造成脱片。干燥后油镜镜检,在视野中发现抗酸杆菌,阅读 300 个视野,平均每个视野 >10 条,达到 4+^[6]。考虑到微生物结核室之前未在腹水中检出过抗酸杆菌,慎重起见,请临床再送检 1 份标本复核。在当天下午送检的另 1 份标本中,亦发现抗酸杆菌,镜下也达到 4+。并用该份标本剩余的离心沉淀做结核分枝杆菌核酸利福平耐药实验(GeneXpert MTB/RIF),结果显示,结核分枝杆菌利福平敏感。进一步证实,腹水镜检发现的抗酸杆菌为结核分枝杆菌,该患者为 TBP。肾内科遂即请结核科会诊,患者家属次日至结核门诊配了口服抗结核药物,并出院至金山公卫中心治疗。后随访得知,因患者高龄、并发症多、确诊时间晚,最终死亡。该患者在 2020 年 2、3、4 月反复出现腹膜炎,后虽改成血液透析,但腹膜炎一直存在并加重,可推断既往出现的腹膜炎可能也是腹膜透析合并的 TBP,只是没有找到病原学的依据。

3 讨 论

TBP 是腹膜透析患者一种少见的重要并发症,其病死率高达 15%,远高于普通人群 TBP 的病死率(7%)^[7]。因此,早诊断、早治疗对改善 TBP 预后尤为重要。TBP 的实验室检测方法多种多样,包括腹水

^{*} 基金项目:上海市青浦区医苑新星项目(WY2019-06)。

[△] 通信作者, E-mail: gongqian39@aliyun.com。

本文引用格式:彭荣,龚倩. 病原学证实的结核性腹膜炎 1 例并文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1404-1406.

的常规、生化、腹水的干扰素释放试验(IGRA)以及病原学检查,病原学检查包括传统的抗酸染色和分枝杆菌培养以及分子诊断即聚合酶链反应(PCR)技术等。其中病原学阳性是金标准^[8]。

在大部分实验室,腹水常规和生化最普及。腹水常规中,TBP 腹水通常为草黄色渗出液,少数患者可见浑浊或淡血性液,偶见乳糜样者^[8],本例患者的腹水为草黄色。国外的 Meta 分析发现,几乎全部 TBP 腹水蛋白水平均 >30 g/L,本例患者的腹水蛋白为 33 g/L,与文献符合^[9]。但考虑到部分患者有低蛋白血症,单纯参照腹水清蛋白准确度降低。故有学者提出,血清腹水清蛋白梯度(SAAG)有更好的诊断意义,也就是同一天的血清和腹水清蛋白水平之差,TBP 的 SAAG 均 <11 g/L^[10]。在本案例中,血清清蛋白为 24 g/L,故 SAAG 为 9 g/L,与文献^[10]符合。但 SAAG 难以区分 TBP 腹水和癌性腹水,而且肝硬化腹水时 SAAG 表现多样,容易混淆,所以 SAAG 诊断 TBP 的灵敏度较高,但仍缺乏特异性^[3]。在腹水生化中,腹水 ADA 活性与 T 细胞分化程度呈正相关,结核分枝杆菌抗原刺激 T 细胞时,腹水中 ADA 活性增加。有研究指出,以 39 U/L 为腹水 ADA 的临界值,诊断 TBP 的灵敏度为 100%,特异度为 97%^[11]。在本案例中,腹水 ADA 为 113 U/L,与文献符合。对于其他的生化项目,腹水葡萄糖、腹水乳酸脱氢酶和血清糖类抗原 125,均缺乏特异性^[12]。

综上所述,在腹水常规和生化项目中,腹水 ADA 是灵敏度和特异度都较高的指标,且测定简单快速,适合所有开展常规生化检测的基层单位开展^[13]。当腹水颜色异常,蛋白和 SAAG 符合 TBP 的特征,腹水 ADA 又增高,抗菌药物治疗症状仍迁延时,应高度警惕 TBP^[14],需要积极寻找病原学依据。

对于病原学依据的寻找,在甘华田等^[15]的研究中,PCR、培养和抗酸染色的灵敏度分别为 69%、9% 和 0。由此看出,抗酸染色虽然最简便快捷,但灵敏度低至 0,培养的灵敏度也只有 9%,而且耗时长达数周。而在该研究中,PCR 的方法是采用腹水 10 000 r/min 离心 15 min 取沉淀,并结合地高辛标记核酸探针 Southern 杂交技术,有较高的灵敏度。另外, GeneXpert MTB/RIF 技术作为新的分子技术,于 2010 年由世界卫生组织(WHO)推荐用于肺结核的诊断^[16],2013 年 WHO 又推荐其用于肺外结核的诊断^[17],也被用于 TBP 的诊断,在该研究中,2 例腹膜透析合并 TBP 的患者,IGRA 阴性,反复培养阴性,通过 GeneXpert MTB/RIF 确诊^[18]。最后,对于 IGRA 项目,在费贵军等^[19]的研究中,腹水的抗酸染色灵敏度也为 0,腹水分枝杆菌培养、腹水实时 PCR 检测结核分枝杆菌 DNA、腹水 IGRA 和外周血 IGRA 诊断

TBP 的灵敏度分别为 21.74%、18.52%、95.24% 和 76.19%。在该研究中,IGRA 表现出良好的灵敏度,这是由于效应性 T 细胞有向病灶聚集的现象,故浆膜腔积液的 IGRA 与外周血相比诊断 TBP 有更高的灵敏度。对于 PCR 技术,与甘华田等^[15]的研究灵敏度差异较大,可能跟甘华田等^[15]的研究 10 000 r/min 离心 15 min 取沉淀的操作有关,故腹水的病原学检测离心非常重要。

综合相关文献,当考虑 TBP 时,应早期进行腹水 ADA 检测。有条件的地区应积极进行腹水 IGRA 检测。常规腹水抗酸染色、分枝杆菌培养和 GeneXpert MTB/RIF 时应积极离心。

参考文献

- [1] SHEER T A, COYLE W J. Gastrointestinal tuberculosis [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2003, 5(4): 273-278.
- [2] 赵慧萍, 王梅. 腹膜透析患者伴发的结核性腹膜炎[J]. 中国血液净化, 2008, 7(3): 124-127.
- [3] EDWARDS S, GLYNN P, DAVID M D, et al. Diagnosing tuberculosis peritonitis early in patients on peritoneal dialysis: use of Xpert MTB/RIF assay [J]. Perk Dial Int, 2016, 36(4): 461-463.
- [4] 刘敏, 叶玉伟, 郭庆红. 结核性腹膜炎两例报道并文献复习[J]. 临床合理用药, 2019, 12(27): 114-115.
- [5] 宋彩霞, 钱阳晶, 晏珍元. 维持性血液透析患者并发结核性腹膜炎诊治分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(1): 137-140.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断: WS 288——2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [7] 李鹏, 钟晓菁, 罗丽红, 等. 腹膜透析伴发结核性腹膜炎长期误诊 1 例[J]. 中国血液净化, 2018, 17(7): 497-499.
- [8] 李强, 张建. 结核性腹膜炎诊断现状[J]. 继续医学教育, 2018, 32(2): 99-101.
- [9] SANAI F M, BZEIZI K I. Systematic review: tuberculous peritonitis presenting features, diagnostic strategies and treatment [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(8): 685-700.
- [10] 黄海, 罗艺, 甘辉. 血清-腹水白蛋白梯度和腹水 ADA、CA125 在结核性腹膜炎诊治中的临床价值[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(3): 163-166.
- [11] CAHUAYME-ZUNIGA L J, BRUST K B. Mycobacterial infections in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(1): 35-40.
- [12] 沈镭, 刘文忠. 结核性腹膜炎的诊断现状[J]. 国家消化病杂志, 2006, 26(6): 422-424.
- [13] 李静, 马异峰, 逢宇, 等. 腺苷脱氨酶检测对结核性腹膜炎的诊断价值[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(12): 1252-1257.
- [14] 张兰, 马迎春. 3 例终末期肾病患者合并结核感染的病例报道及文献复习[J]. 中国血液净化, 2019, 18(4): 286-288.

- [15] 甘华田, 欧阳钦, 步宏, 等. 结核性腹膜炎的实验室诊断[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(3): 22-25.
- [16] World Health Organization. WHO endorses new rapid tuberculosis test[S]. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- [17] 彭荣, 王芳, 曲浩, 等. GeneXpert MTB 技术在肺外结核诊断中的应用进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2560-2562.
- [18] 梁子介, 誉翠颜, 陈统清, 等. 应用 Xpert MTB/RIF 试验诊断腹膜透析结核性腹膜炎二例[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(1): 88-90.
- [19] 费贵军, 张丽帆, 舒慧君. 结核性腹膜炎实验室诊断的评估[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(4): 534-538.
- (收稿日期: 2020-11-12 修回日期: 2021-01-12)

• 个案分析 •

解没食子酸链球菌与蓝氏贾第鞭毛虫合并感染的结肠癌 1 例*

陈阳凤¹, 李学锋^{1,2}, 周明欢^{1,2}, 宋鸿志³, 符自清³, 向波^{3△}

1. 吉首大学医学院, 湖南湘西 416000; 2. 吉首大学第一附属医院消化内科, 湖南湘西 416000; 3. 吉首大学第一附属医院检验科, 湖南湘西 416000

关键词: 结直肠癌; 蓝氏贾第鞭毛虫; 解没食子酸链球菌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.030

文章编号: 1673-4130(2021)11-1406-03

中图法分类号: R446.5; R735.3+5

文献标志码: C

2018 年全世界结直肠癌(CRC)新发约 184 万例, 死亡近 90 万例, 发病率和病死率分别位居所有癌症第 3 和第 2 位^[1]。有研究报道了牛链球菌与 CRC 具有相关性, 科学家逐渐认识肠道微生态与疾病的关联性, 尽管基因测序研究证实解没食子酸链球菌解没食子酸亚种(SGG)是与 CRC 联系最紧密的肠道菌群, 但 SGG-CRC 之间具体关联机制仍未定论^[2]。有研究提示, SGG-CRC 间可能还存在未知的协同感染因素或者未发现的调控信号^[3]。本课题组发现 1 例以蓝氏贾第鞭毛虫腹泻为首发症状的结肠癌病例, 进一步检查发现是 SGG 与蓝氏贾第鞭毛虫合并感染的 CRC 病例。国内外鲜见这种病例报道。

1 临床资料

患者, 男, 50 岁, 农民, 因“反复腹泻 2 年, 便血 2 个月”入院。患者 2 年前无明显诱因出现腹泻, 3~4 次/天, 偶感脐周隐痛, 无腹胀、黏液脓血便, 无恶心、发热等不适, 未予重视, 间断自行服用止泻药物, 具体治疗不详。2 个月前无明显诱因出现少量鲜红色稀便, 2~3 次/天, 无恶心呕吐、无头晕乏力、无里急后重、无腹痛腹胀等不适, 门诊以“便血查因待查”收入院。既往有长期饮用山间泉水史, 无结直肠癌家族史。

体格检查: 体温 36.2℃, 脉搏 85 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 123/78 mm Hg。慢性病面容, 体型消瘦, 贫血貌。全腹无压痛及反跳痛。

辅助检查: 血常规, 白细胞计数 $9.01 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 45.7%, 淋巴细胞百分比 26.6%, 嗜酸粒细胞百分比 13.9%, 血红蛋白 110 g/L, 血小板计数 $180 \times 10^9/L$ 。尿沉渣无异常。粪沉渣检查, 稀便伴鲜血, 红细胞每高倍视野 3+, 白细胞每高倍视野 0~4 个, 发现蓝氏贾第鞭毛虫滋养体及包囊; 生理盐水涂片见倒梨形活跃的滋养体, 头钝尾尖, 背隆起, 腹面扁平, 隐约可见 4 对鞭毛; 碘液染色后可见每高倍视野 3~5 个椭圆形包囊, 大小约 $12 \mu m \times 8 \mu m$, 2~4 个核偏向一端, 中央有轴柱样结构(图 1)。肾功能、心功能、肝功能、电解质、甲状腺功能及凝血功能等均未见异常。糖类抗原 19-9 50 U/mL, 余肿瘤标志物正常。心电图、心脏彩超正常。腹部增强 CT: 升结肠肠壁增厚, 不排除结肠癌可能。肠镜: 肠腔狭窄, 可见巨大隆起肿块, 表面充血水肿, 覆污苔, 质脆, 轻触易出血, 考虑结肠癌可能(图 2)。病理回报结肠中分化腺癌(图 3)。病变组织细菌培养: 5% CO₂、35℃ 孵育 24 h 后在血平板上见直径 0.5 mm 大小、灰白色、圆形、光滑、突起、边缘整齐的草绿色溶血小菌落。革兰染色阳性球菌, 触酶试验阴性, 麦康凯不生长。使用梅里埃 Compact 仪 VITEK2 GP 卡片鉴定为 SGG。未做血培养, 菌血症情况不明确。

患者诊断明确, 行手术治疗, 同时予甲硝唑驱虫治疗。术后 1 个月随访, 患者无腹泻、便血等不适, 质量较前增加, 复查粪沉渣未见明显异常。

* 基金项目: 湖南省湘西土家族苗族自治州科技局本级指导性课题(C2019-3012)。

△ 通信作者, E-mail: 2623780595@qq.com。

本文引用格式: 陈阳凤, 李学锋, 周明欢, 等. 解没食子酸链球菌与蓝氏贾第鞭毛虫合并感染的结肠癌 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1406-1408.

传易感宿主中引发严重的结肠炎,也可引起肠易激综合征等慢性疾病^[11]。BEATTY 等^[12]研究发现人源化小鼠感染蓝氏贾第鞭毛虫后引起肠道微生物群失调、细菌入侵、肠上皮紧密连接性遭破坏和上皮细胞凋亡,甚至在蓝氏贾第鞭毛虫清除后肠道微生物群结构也不能修复。通常大多数人群感染蓝氏贾第鞭毛虫后无明显症状,少数有腹泻、腹痛、腹胀、恶心等长达十余年消化道症状,这就为 SGG 等细菌定植、肠道微生态紊乱及 CRC 发生提供了充裕的时间保障^[9]。本例患者为农民,有生水饮用史,并且存在长期腹泻症状,肠镜可见病灶弥漫性充血、水肿及溃疡形成符合蓝氏贾第鞭毛虫性直肠乙状结肠炎感染。这种寄生虫可能促成了 SGG-CRC 演变^[13]。

综上所述,蓝氏贾第鞭毛虫与 SGG 重叠感染,可能是揭示 SGG-CRC 相关性的新思路。鉴于二者的特殊致病能力,临床上需要高度重视二者合并感染与 CRC 的相关性,并进一步展开流行病学调查和动物实验研究。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] ALHINAI E A, WALTON G E, COMMANE D M. The role of the gut microbiota in colorectal cancer causation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21):5295-5303.

[3] ANDRES-FRANCH M, GALIANA A, SANCHEZ-HELLIN V, et al. Streptococcus gallolyticus infection in colorectal cancer and association with biological and clinical factors[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0174305.

[4] GAGNIÈRE J, RAISCH J, VEZIAN T, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2):501-518.

[5] BECK M, FRODL R, FUNKE G. Comprehensive study of

strains previously designated Streptococcus bovis consecutively isolated from human blood cultures and emended description of Streptococcus gallolyticus and Streptococcus infantarius subsp. coli[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(9):2966-2972.

[6] BUTT J, ROMERO-HERNÁNDEZ B, PÉREZ-GÓMEZ B, et al. Association of Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus with colorectal cancer: serological evidence[J]. Int J Cancer, 2016, 138(7):1670-1679.

[7] KUMAR R, HEROLD J L, SCHADY D, et al. Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus promotes colorectal tumor development [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(7):e1006440.

[8] 王占黎, 王朋, 张亚楠, 等. 多发性结肠息肉伴蓝氏贾第鞭毛虫 1 例[J]. 中国医药科学, 2019, 9(2):254-257.

[9] CERNIKOVA L, FASO C, HEHL A B, et al. Five facts about giardia lamblia [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(9):e1007250.

[10] KOOYMAN F N J, WAGENAAR J A, ZOMER A. Whole-genome sequencing of dog-specific assemblages C and D of giardia duodenalis from single and pooled cysts indicates host-associated genes[J]. Microb Genom, 2019, 5(12):e000302.

[11] DANN S M, LE C H Y, HANSON E M, et al. Giardia infection of the small intestine induces chronic colitis in genetically susceptible hosts[J]. J Immunol, 2018, 201(2):548-559.

[12] BEATTY J K, AKIERMAN S V, MOTTA J P, et al. Giardia duodenalis induces pathogenic dysbiosis of human intestinal microbiota biofilms[J]. Int J Parasitol, 2017, 47(6):311-326.

[13] BERRY A S F, JOHNSON K, MARTINS R, et al. Natural infection with giardia is associated with altered community structure of the human and canine gut microbiome[J]. mSphere, 2020, 5(4):1-16.

(收稿日期:2020-10-07 修回日期:2021-01-22)

(上接第 1403 页)

[11] 侯书宁, 程文国, 刘艳, 等. 子痫前期孕妇实验室指标水平及其对妊娠结局的影响[J]. 安徽医学, 2020, 41(4):82-85.

[12] 曹明, 罗薇薇. 孕晚期子痫前期患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平检测及其凝血功能指标、血小板参数分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6):1042-1044.

[13] 任丹玉, 王永红. 凝血功能指标和血小板参数对子痫前期及其严重程度的辅助诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(22):2698-2704.

[14] 刘兆董, 赵扬玉, 魏瑗, 等. 子痫前期双胎孕妇血小板参数

及凝血功能指标变化的临床分析[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(3):210-214.

[15] 赵花, 田玲, 沈禾, 等. 凝血功能指标及血小板参数与子痫前期的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(7):883-887.

[16] 王玉. 凝血四项、血清 TNF- α 及 D-D 在子痫前期患者中的临床诊断意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(6):126-128.

(收稿日期:2020-09-28 修回日期:2021-02-08)