

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625222

· 耳科疾病专栏 ·

宏基因组二代测序诊断坏死梭杆菌致双侧耳源性 颅底骨髓炎并发硬脑膜炎 1 例

陈伟坤¹, 陈婉玲¹, 郭端月², 李帅祥¹, 王国望¹, 王子悦¹, 钟俊伟¹

(中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 放射科, 广东 汕尾 516621)

中图分类号: R764

耳源性颅底骨髓炎(otogenic skull base osteomyelitis, OSBO)是由中耳或外耳道感染向颅底骨质播散引起的严重感染性疾病,常见病原体为铜绿假单胞菌等,若未及时有效诊治,可快速进展并导致脑神经损伤,甚至引发危及生命的颅内并发症,预后不良^[1-2]。坏死梭杆菌作为 OSBO 的病原体极为罕见^[3-4],尤其是并发双侧耳源性病变及颅内蔓延者。传统微生物培养在抗生素预处理或苛养菌感染时常呈阴性^[5],以致延误诊断。宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)以其高通量、无偏倚的病原体鉴定能力,为此类感染性疾病的诊断提供了新途径^[6-7]。本研究报道一例 mNGS 辅助诊断的坏死梭杆菌所致双侧 OSBO 并发硬脑膜炎的罕见病例,旨在探讨其临床特征、mNGS 的应用价值及治疗策略,为临床诊治提供借鉴。

1 临床资料

患者,男,67岁,因畏寒、发热10余天,进行性双耳听力下降1周入院。入院前10d无诱因高热(T 39.9℃),1周前双耳听力进行性下降(右耳为甚),无明显鼻塞、流涕、面部胀痛等鼻腔鼻窦炎症状。有高血压病史、长期吸烟史,无糖尿病史。体格检查:T 38.8℃,急性病容,双眼结膜充血、水肿。耳内镜检查提示右侧急性中耳炎,左侧外耳道炎(图1)。

实验室检查提示显著炎症反应:白细胞计数 $21.01 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例91.3%,C反应蛋白

183 mg/L,红细胞沉降率136 mm/h。入院第5天,白细胞计数升至 $29.84 \times 10^9/L$,C反应蛋白212 mg/L,降钙素原0.67 ng/mL。血红蛋白76 g/L,白蛋白28.5 g/L。

影像学检查:入院第8天头颅MRI示全脑膜(以硬脑膜为主)弥漫性增厚、强化,符合硬脑膜炎表现,同时提示双侧中耳乳突区域存在炎性改变及全组鼻窦炎(图2)。入院第9天颞骨高分辨率CT显示双侧乳突气房广泛炎症、积液,并可见骨质破坏。尤其在右侧乳突顶壁和左侧鼓室内上壁(鼓室盖)区域,可见骨质明显吸收和破坏(图3),影像表现符合双侧耳源性骨髓炎(累及颞骨的颅底部分),且可疑与颅内沟通。

病原学检测:血培养、脑脊液培养(腰穿示脑脊液白细胞 $3 \times 10^6/L$,蛋白0.58 g/L)及右耳穿刺脓液的细菌(含厌氧菌)、真菌培养均阴性。因经验性抗生素治疗(图4)无效且传统培养阴性,于入院第11天行血浆mNGS检测。入院第12天mNGS结果回报:检出坏死梭杆菌特异性序列378条,相对丰度3.54%;未检出相关耐药基因及毒力基因,其他检出微生物考虑为背景菌或定植菌。

抗感染治疗方案调整与决策:患者入院时病情危重,炎症指标显著升高,提示存在严重感染。入院当日(第1天),首先经验性给予哌拉西林他唑巴坦进行广谱抗感染治疗,旨在覆盖常见细菌,包括假单胞菌和厌氧菌。然而,治疗后患者体温仍持续升高,炎症反应未见明显控制。鉴于初始经验性治疗效果不佳,且考虑到存在非典型病原体感染或对初始药物不敏感的可能,于入院第2天将抗生素调整为

第一作者简介:陈伟坤,男,硕士,主治医师。
通信作者简介:钟俊伟,男,硕士,主治医师。

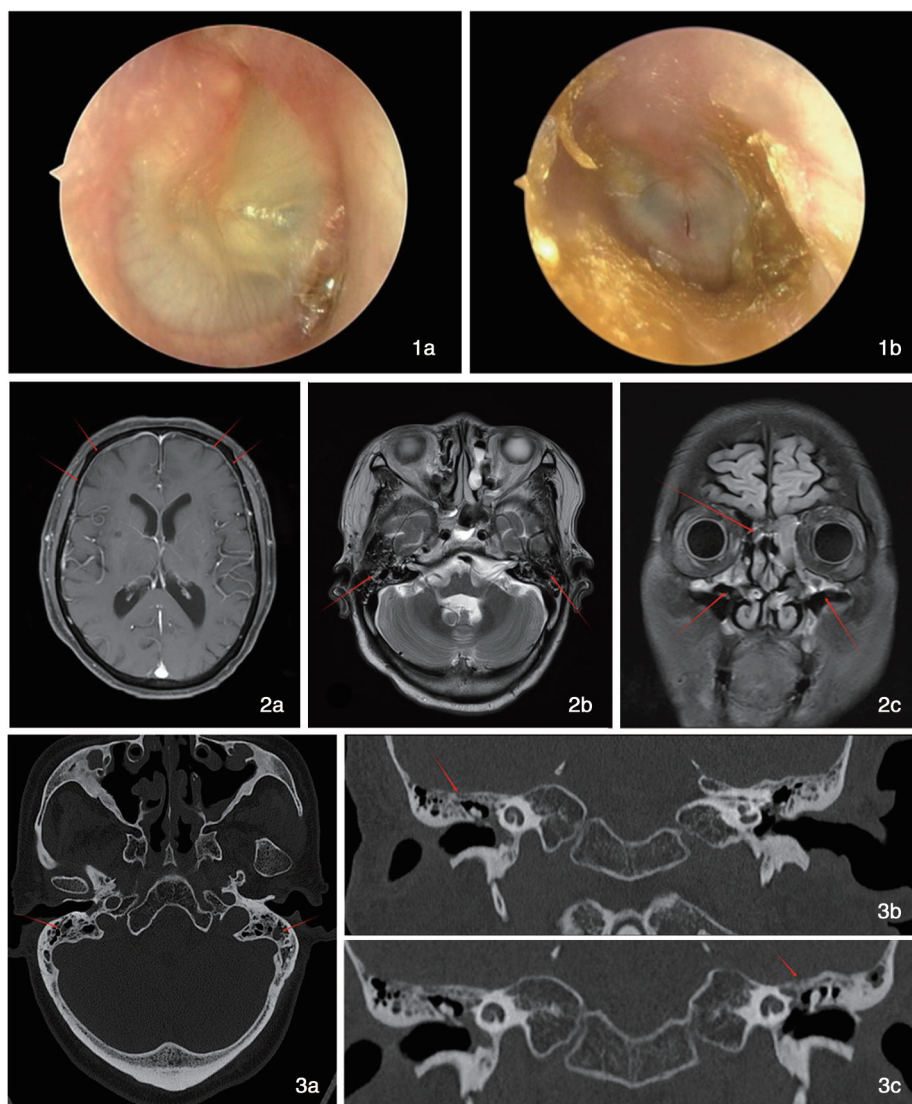


图 1 耳内镜检查 1a:右耳鼓膜充血、膨隆,鼓室积液;1b:左耳外耳道炎性表现,鼓膜完整 **图 2** 头颅 MRI 平扫+增强 2a:水平位,全脑膜(箭头)增厚、强化;2b:水平位,双侧乳突(箭头)气房多发斑点状 T2 加权像高信号影;2c:冠状位,全组鼻窦黏膜(箭头)增厚 **图 3** 双侧颞骨高分辨率 CT 影像 3a:水平位,双侧乳突(箭头)气房广泛炎症、积液;3b:冠状位,右侧乳突小房内斑片影填充,顶壁(箭头)骨质密度减低、边缘毛糙,部分连续性欠佳;3c:冠状位,左侧乳突小房内斑片影填充,内顶壁(箭头)骨质密度减低、边缘毛糙,隐约见裂隙影

左氧氟沙星联合多西环素,以尝试扩大对细胞内病原体及部分特殊细菌的覆盖范围。尽管方案有所调整,但患者临床症状及体温改善仍不显著。为进一步强化抗感染力度,应对持续进展的感染,于入院第 4 天再次将抗生素调整回哌拉西林他唑巴坦,并在后续根据临床评估将抗生素方案升级为更广谱的美罗培南。此阶段,尽管临床团队积极尝试多种经验性抗生素组合,但由于血培养、脑脊液培养及右耳穿刺脓液培养结果持续阴性,始终缺乏明确的病原学指导,导致经验性治疗效果仍不理想(图 4),患者持续高热,炎症反应剧烈。为尽快明确致病

原,进行有针对性治疗,于入院第 11 天紧急完善血浆 mNGS 检测。

治疗与转归:基于 mNGS 结果,于入院第 14 天在美罗培南基础上加用甲硝唑(针对坏死梭杆菌)。此后患者体温逐渐正常(入院第 19 天),白细胞计数于入院第 21 天降至 $8.50 \times 10^9/L$,临床症状明显改善。患者共接受美罗培南治疗 13 d,甲硝唑治疗 9 d。出院前纯音测听示双耳听力损失较入院时无明显改善(图 5),右耳听力检测提示极重度聋;左耳听力检测提示重度感音神经性聋。患者于入院第 23 天好转出院,嘱门诊随访。

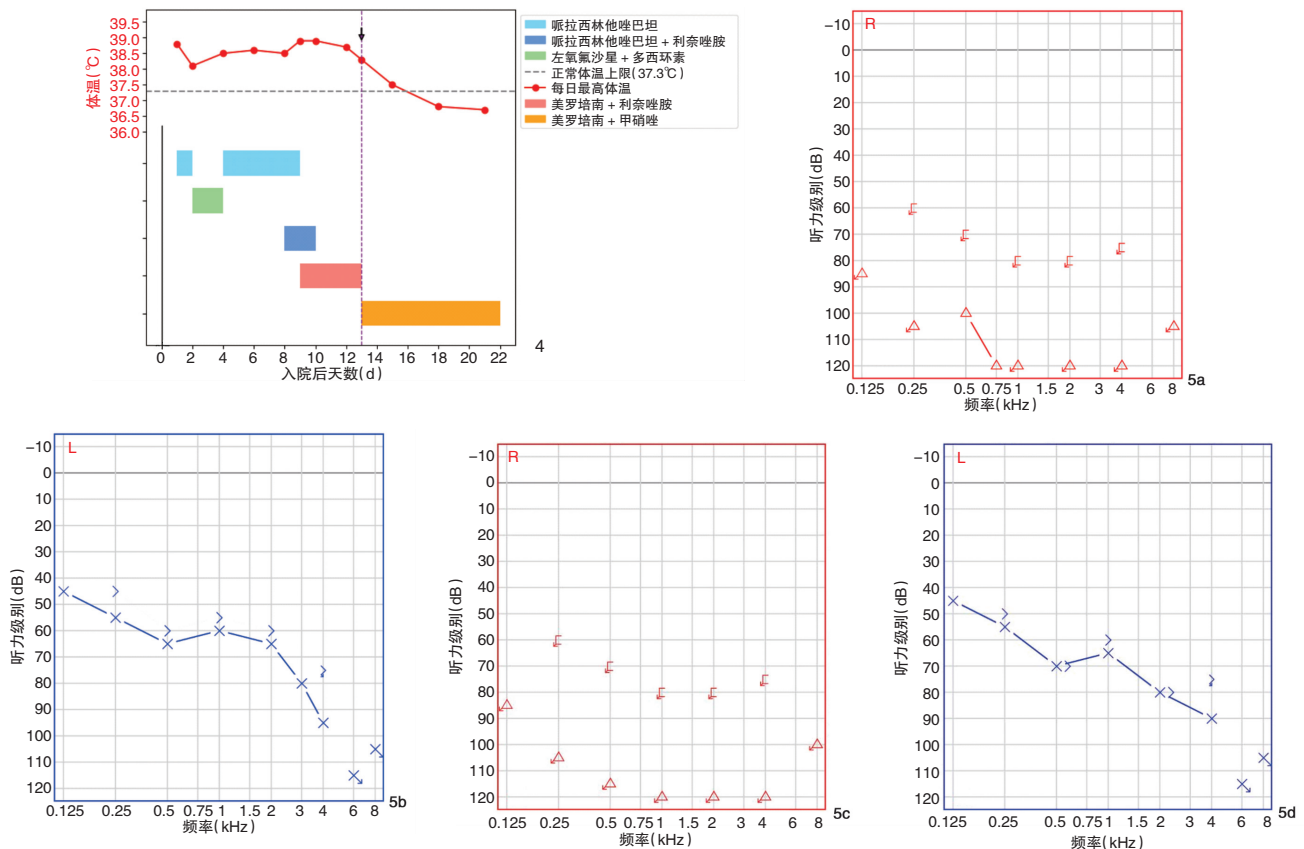


图4 入院后的体温变化及抗感染治疗方案时间线

图5 纯音测听结果对比 5a:入院时右耳;5b:入院时左耳;5c:出院时右耳;5d:出院时左耳

2 讨论

坏死梭杆菌作为一种专性厌氧菌^[8-9],是Lemierre综合征的常见病原菌,但在OSBO中罕见,其产生的毒力因子可致组织坏死和骨质破坏^[10-11],感染进展迅速且隐匿,早期诊断困难。本例患者以顽固性高热、极高的炎症指标入院,对初始经验性广谱抗生素反应不佳,这些临床特征强烈提示感染的严重程度及可能存在非典型或少见病原体感染。治疗方案的反复调整也反映了在缺乏明确病原学证据时,重症感染经验性治疗的试探性和挑战性。临床上,在面对顽固性感染时,医生常需根据患者临床反应和经验性判断调整用药,有时会因无法精准治疗而导致疗效不佳。OSBO,特别是合并颅内感染者,早期诊断困难导致治疗延误,对患者预后造成严重影响。

影像学检查对本病的诊断及感染范围评估至关重要。头颅MRI在本例中早期显示了硬脑膜炎,明确了颅内受累的情况。颞骨高分辨率CT则清晰显

示了双侧乳突的严重炎性病变,并在右侧乳突顶壁和左侧鼓室内上壁等颅底组成部分中发现了明确的骨质吸收和破坏,这些发现证实了感染已从耳部侵犯骨骼,从而确定了OSBO的诊断。值得注意的是,患者CT及MRI亦提示全组鼻窦黏膜增厚、存在炎症。然而,结合患者入院时主诉为进行性双耳听力下降、耳内镜检查明确提示双耳炎症表现,且中耳乳突区域明确存在骨质破坏,以及坏死梭杆菌作为厌氧菌常源于黏膜感染的特点,因此更倾向于认为耳部感染为本例颅底骨髓炎患者发病的根本原因,鼻腔鼻窦炎症可能为伴随性表现或继发传播所致,特定部位的骨质破坏伴随影像学上可疑的与颅内沟通迹象,为判断感染向颅内(硬脑膜)蔓延提供了重要依据。

在传统培养方法阴性的困境下,血浆mNGS在本病例的病原学诊断中发挥了决定性作用。作为专性厌氧菌的坏死梭杆菌,其体外培养条件苛刻,尤其在患者已接受抗生素治疗后,传统培养方法阳性率显著降低。mNGS通过直接检测病原体核酸,不依赖活菌培养,为快速识别此类苛养微生物提供了有

效手段。鉴于患者全身炎症反应剧烈,怀疑存在血行播散的可能^[12-13],我们选择了血浆样本进行 mNGS 检测。mNGS 结果成功检出较高丰度的坏死梭杆菌序列,结合患者典型的临床表现和影像学证据,有力支持其为本次感染的主要致病原。该技术的快速诊断为后续精准治疗赢得了宝贵时间。然而,mNGS 的结果解读仍需结合临床信息综合判断,并注意其潜在的局限性,例如可能对低载量病原体检出不敏感或存在背景微生物干扰等。

值得注意的是,哌拉西林他唑巴坦和美罗培南均对包括坏死梭杆菌在内的大部分厌氧菌具有良好的抗菌活性。然而,尽管这些广谱抗生素对厌氧菌有覆盖,患者早期治疗效果仍不理想。这可能与坏死梭杆菌作为专性厌氧菌的特殊毒力(其毒力因子可致组织坏死和骨质破坏)、感染负荷高以及缺乏精准治疗等因素有关。正是在这种传统培养阴性且经验性治疗效果欠佳的背景下,血浆 mNGS 发挥了决定性作用。mNGS 成功检出坏死梭杆菌,使之得以精准地在美罗培南基础上联用对坏死梭杆菌高度敏感的甲硝唑。基于 mNGS 的病原学诊断,采用美罗培南联合甲硝唑的精准治疗方案后,患者临床症状和炎症指标迅速改善,证实了其有效性。这种从经验性广谱治疗到 mNGS 指导下精准治疗的转变,才是患者病情迅速缓解的关键,充分凸显了 mNGS 在疑难感染诊断中,将临床决策从“尝试性”提升至“精准性”的里程碑意义。这强调了在复杂颅底感染中,早期获取准确的病原学证据对于优化抗生素选择和改善预后的极端重要性。

本例患者未行外科清创,仅通过敏感抗生素治疗获得临床缓解。这提示对于部分由敏感菌株(如本例中对甲硝唑敏感的坏死梭杆菌)引起、影像学显示为局灶性骨质破坏且无明确手术指征(如无大型脓肿形成或广泛死骨累及重要结构)的 OSBO 病例,非手术治疗可能是一种基本选择。然而,此策略的局限性在于缺乏治疗后的影像学评估以确认骨质修复情况和炎症消退程度。鉴于骨髓炎的特点,密切的影像学随访对于评估疗效、判断骨质愈合情况和预测复发至关重要^[10],即使临床症状缓解,也应高度重视影像学复查。

值得注意的是,尽管感染得到控制,但患者严重的感音神经性听力损失并未恢复,提示坏死梭杆菌感染可能对内耳或听神经造成不可逆损伤,其机制可能涉及炎症毒性或直接蔓延^[14-15]。这再次警示 OSBO 的严重性以及早期诊治对功能保全的迫

切性。

本例由坏死梭杆菌引发的双侧 OSBO 并发硬脑膜炎极为少见。在传统培养结果呈阴性的情况下,血浆 mNGS 成功鉴定出病原体,为实施有效的敏感抗生素治疗提供了指导,充分彰显了其在疑难颅底感染诊断中的重要价值。尽管本病例通过非手术治疗实现了临床缓解,但仍需着重强调影像学随访的必要性。永久性听力损伤的出现,提示早期诊断和干预对于此类严重感染患者具有重要意义。本病例为临床医师在处理类似复杂颅底感染时,提供了病原学诊断新策略及治疗选择方面的参考。

参考文献:

- [1] Krishnakumar L, Vinayakumar V, Roy B, et al. Skull base osteomyelitis-marauders of the skull [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 76(2):1770-1774.
- [2] Makhoul G, Mobarakai O, Manchandani U, et al. A rare case of streptococcus pneumoniae causing malignant otitis externa complicated by skull base osteomyelitis [J]. Cureus, 2022, 14(6):e25692.
- [3] George A, Thomas J, Welikumbura S, et al. Lemierre's syndrome: an atypical case of fusobacterium necrophorum bacteraemia in the absence of internal jugular vein thrombosis [J]. Cureus, 2024, 16(4):e58192.
- [4] Nygren D, Holm K. Invasive infections with fusobacterium necrophorum including lemmierre's syndrome-an eight-year swedish nationwide retrospective study [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(8):1089.e7-1089.e12.
- [5] 戴金升, 刘锦峰, 温晓慧, 等. 上颌窦气化与牙源性上颌窦炎的相关性分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(1):71-75.
- [6] Gu W, Deng X, Lee M, et al. Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids [J]. Nat Med, 2021, 27(1):115-124.
- [7] Xu J, Zhou P, Liu J, et al. Utilizing metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for rapid pathogen identification and to inform clinical decision-making: results from a large real-world cohort [J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(3):1175-1187.
- [8] Soman R, Sirsat R, Sunavala A, et al. Successful treatment of sino-pulmonary infection & skull base osteomyelitis caused by new delhi metallo- β -lactamase-producing pseudomonas aeruginosa in a renal transplant recipient by using an investigational antibiotic cefepime/zidebactam (WCK 5222) [J/OL]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024. doi: 10.1007/s10096-024-04791-1. Online ahead of print.
- [9] Stergiopoulou T, Walsh T. Fusobacterium necrophorum otitis and mastoiditis in infants and young toddlers [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(5):735-740.
- [10] Carrara A, Bertelli C, Gardiol C, et al. Association of pathogenic

- determinants of fusobacterium necrophorum with bacteremia, and lemmierre's syndrome[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):19804.
- [11] Bista P, Pillai D, Roy C, et al. Comparative genomic analysis of fusobacterium necrophorum provides insights into conserved virulence genes[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6):e0029722.
- [12] Pang F, Xu W, Zhao H, et al. Comprehensive evaluation of plasma microbial cell-free DNA sequencing for predicting bloodstream and local infections in clinical practice: a multicenter retrospective study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1256099.
- [13] Yu J, Zhang L, Gao D, et al. Comparison of metagenomic next-generation sequencing and blood culture for diagnosis of bloodstream infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1338861.
- [14] Hecquet S, Verhoeven F, Aubry S, et al. Interest of follow-up radiological imaging in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis [J]. J Clin Med, 2021, 10(12):2690.
- [15] Feenstra E, Van Roest A, Boes J, et al. A pediatric case of fusobacterium necrophorum mastoiditis and meningitis case report in a healthy child and review of the literature[J]. Case Rep Pediatr, 2024, 2024:6365796.
- (收稿日期:2025-05-09)
- 本文引用格式:陈伟坤,陈婉玲,郭端月,等. 宏基因组二代测序诊断坏死梭杆菌致双侧耳源性颅底骨髓炎并发硬脑膜炎1例[J]. 中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志,2026,32(3):43-47. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625222

· 消息 ·

《中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志》2026 年征订启事

《中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻喉咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻喉咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、综述等栏目。本刊为双月刊,定价 30.00 元,全年 180.00 元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号 42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号中南大学湘雅医院《中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址: <http://www.xyosbs.com>, Email:xyent@126.com,电话:0731-84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。