

病例报告

肺泡灌洗液靶向二代测序诊断惠普尔养障体肺部感染一例并文献复习

杜阿波^{1,2,3}, 兰远波^{1,2,3}

(1. 遵义医科大学附属医院 呼吸与危重症医学科, 贵州 遵义 563000; 2. 贵州省结核病综合防治 2011 协同创新中心, 贵州 遵义 563000; 3. 贵州省常见慢性疾病发病机制及防治全省重点实验室, 贵州 遵义 563000)

[摘要] **目的** 探讨经支气管镜肺泡灌洗液(BALF)靶向二代测序(tNGS)对惠普尔养障体(TW)肺炎的诊断价值, 提高对该罕见病的辨识。**方法** 回顾性分析 1 例经肺泡灌洗标本 tNGS 检出 TW 肺部感染病例, 并进行文献复习。**结果** 初始予以美罗培南联合复方磺胺甲噁唑片, 治疗 1 周后加莫西沙星及多西环素强化治疗, 出院后予头孢地尼联合多西环素口服序贯治疗维持, 影像学随访显示病灶进行性吸收好转, 随访 6 月无复发征象。**结论** 惠普尔病(WD)是 TW 引起的累及多系统的慢性感染性疾病, WD 的诊断目前尚无统一诊疗标准, 该病例肺泡灌洗液经 tNGS 检出高序列数 TW 获得关键诊断依据, 肺泡灌洗液或组织标本经 tNGS 检出 TW 对惠普尔病有重要诊断价值。

[关键词] 惠普尔养障体; 惠普尔病; 靶向二代测序; 肺部感染

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 2096-8159(2026)06-0668-09

Bronchoalveolar lavage fluid targeted next-generation sequencing diagnoses pulmonary infection due to *tropheryma whipplei*: a case report and literature review

Du Abo^{1,2,3}, Lan Yuanbo^{1,2,3}

(1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China; 2. Guizhou Provincial 2011 Collaborative Innovation Center for Comprehensive Tuberculosis Prevention and Treatment, Zunyi Guizhou 563000, China; 3. Guizhou Provincial Key Laboratory of Pathogenesis and Prevention for Common Chronic Diseases, Zunyi Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of targeted next-generation sequencing (tNGS) of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained via bronchoscopy for pneumonia caused by *tropheryma whipplei* (TW) and to enhance the recognition of this rare disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on a case of pulmonary TW infection diagnosed via tNGS of a BALF specimen, followed by a literature review.

Results Initial treatment consisted of meropenem combined with compound sulfamethoxazole tablets, followed by intensified therapy with the addition of moxifloxacin and doxycycline. After discharge, maintenance therapy with cefdinir combined with oral doxycycline was administered. Follow-up imaging showed progressive absorption and improvement of the lesions. The patient was followed for over half a year with no signs of recurrence.

Conclusion Whipple's disease (WD) is a chronic, multi-systemic infectious disease caused by TW. Currently, there is no unified diagnostic and therapeutic standard for WD. In this case, the detection of a high sequence count of TW in the BALF specimen by tNGS indicated crucial diagnostic evidence. The detection of TW in BALF or tissue samples via tNGS holds significant diagnostic value for WD. This article, combined with the

[基金项目] 贵州省科技创新平台项目[NO:黔科合平台 CXPTXM (2025) 017]; 贵州省科技计划项目[NO:黔科合基础-ZK (2023) 重点 060]; 贵州省卫生健康委临床重点专科—攀峰计划建设项目(NO:GZWJWPF2025010)。

[通信作者] 兰远波, 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 感染性疾病的基础与临床研究, E-mail: lybivy@163.com。

literature review, discusses the value of tNGS in the diagnosis of pulmonary TW infection and the characteristics of its treatment outcome.

[Key words] *tropheryma whipplei*; whipple's disease; targeted next-generation sequencing; pulmonary infection

惠普尔养障体(*tropheryma whipplei*, TW)是一种革兰氏阳性、过碘酸-希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色阳性杆菌^[1-2],体内主要存在于小肠固有层巨噬细胞中^[3],体外广泛存在于自然环境中,普通人群或免疫缺陷人群可通过接触土壤、动物、饮用污染水源等途径感染 TW,从而罹患惠普尔病(whipple's disease, WD)^[4-5]。WD 系一种罕见病,关于 WD 患病率和发病率的研究很少,据估计,该病全球发病率约为百万分之一^[3,4,6-7]。该病可累及多系统的慢性全身感染性疾病,主要累及消化系统^[8],以体质量减轻和腹泻为主要特征,累及胃肠道外主要导致肺部感染及关节疼痛等,严重者甚至累及中枢神经系统及心血管系统,亦可为无症状的健康携带者^[3,9]。本文报道遵义医科大学附属医院 2025 年 4 月收治的 1 例经肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)靶向二代测序(targeted next-generation sequencing, tNGS)提示的 TW 肺部感染病例,并结合文献复习探讨 tNGS 在肺部 TW 感染诊断中的价值,旨在提高临床罕见疾病的诊治能力,拓宽临床思维。

1 病例介绍

1.1 病史 患者,男,73 岁,因“咳嗽、咳痰伴发热 10 余天”于 2025 年 4 月 19 日入院。入院前 10 d 患者因受凉出现咳嗽、咳痰,咳黄色黏痰,伴间断发热,最高体温 38.7℃,伴畏寒、气短,无头痛、腹痛、腹泻等不适,2 d 前就诊于当地县医院,胸部 CT 示左肺上叶及右肺多发渗出灶,考虑肺炎或结核,诊断社区获得性肺炎,予以抗感染治疗,具体用药不详,经治疗无效转诊本院。起病以来,患者精神、食欲、睡眠尚可,二便正常,体质量无显著变化。既往史、家族史无特殊。患者吸早烟 50 年,平均每月用量不详,未戒烟。否认药物过敏史及传染病史,否认旅游或其他慢性病史,未曾服用任何激素或免疫抑制剂,近期无接触土壤、动物、饮用污染水源等。入院查体:体温 36.9℃,脉搏 92 次/min,呼吸 21 次/min,血压 122/65 mmHg,神志清楚,全身浅表淋巴结未扪及肿大,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性

啰音,心腹部、神经系统查体均无特殊。

1.2 辅助检查 辅助检查见图 1。2025 年 4 月 17 日于凤冈县人民医院就诊完善胸部 CT 示左肺上叶及右肺多发渗出灶,考虑肺炎或结核,双侧胸腔少量积液(图 2 A1、A2)。2025 年 4 月 18 日于院外通过肺泡灌洗液 tNGS 检出 TW(均一化序列数 2 002, B 类)、嗜麦芽窄食单胞菌(均一化序列数 133, B 类)和人类疱疹病毒 4 型(均一化序列数 54, C 类)。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体、梅毒螺旋体特异性抗体、乙肝病毒表面抗原定量均阴性。2025 年 4 月 19 日超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, CRP)135.523 mg/L。2025 年 4 月 21 日入院后胸部 CT 示双肺炎症、纤维化及增殖钙化灶,结核并双肺上叶干酪性肺炎待排;纵隔及双肺门多发淋巴结钙化;双侧胸腔积液增多(右侧 47 mm,左侧 11 mm)。2025 年 4 月 22 日胸水检查示外观淡黄微混, Rivalta 试验弱阳性(±),总细胞计数 $110 \times 10^6/L$,有核细胞计数 $68 \times 10^6/L$;胸水生化:总蛋白 24.5 g/L,葡萄糖 8.1 mmol/L,乳酸脱氢酶 153 U/L,腺苷脱氨酶 4.61 U/L。2025 年 4 月 23 日复查 CRP 104.874 mg/L,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)99 mm/h,降钙素原(procalcitonin, PCT)0.073 $\mu g/L$ 。血常规示中性粒细胞百分比 82%,淋巴细胞百分比 10%,血小板(platelet, PLT) $490 \times 10^9/L$ 。胸水脱落细胞学及胸水 GeneXpert 均阴性。支气管镜检查示气管及支气管未见明显异常。2025 年 4 月 24 日复查 BALF 宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)结果回示仅检出人类疱疹病毒 4 型(均一化序列数 372),未再检出 TW 及嗜麦芽窄食单胞菌。同期痰及 BALF 结核/非结核分枝杆菌核酸检测、GeneXpert、抗酸杆菌涂片及真菌三项(耶氏肺孢子菌、新型隐球菌、曲霉菌)相关检测均阴性。2025 年 4 月 27 日复查胸部 CT 示右肺上叶病灶较前减小,左肺上叶病灶增大,其余炎症较前增多,双侧胸腔积液较前减少(右侧 26 mm,左侧 7 mm)。2025 年 4 月 28 日复查 CRP 81.602 mg/L,

PCT 0.069 $\mu\text{g/L}$ 。2025 年 4 月 30 日胸部 CT 示双肺下叶病灶较前增多,胸腔积液较前变化不明显。2025 年 5 月 8 日、2025 年 5 月 22 日复查胸部 CT 示双肺病变及胸腔积液逐渐吸收减少。血气分析:pH 7.476, PaO_2 60 mmHg, PaCO_2 27.2 mmHg, HCO_3^- 20.6 mmol/L。肝功能示白蛋白 27.3 g/L,

前白蛋白 106 mg/L。凝血功能示纤维蛋白原 6.47 g/L, D-二聚体 1.37 mg/L。肺功能:肺通气功能在正常范围内,肺弥散功能在正常范围内。心电图、 γ -干扰素释放试验、结核抗体、真菌 D-葡聚糖、肾功能、电解质、心肌酶及尿常规等检查均未见明显异常。

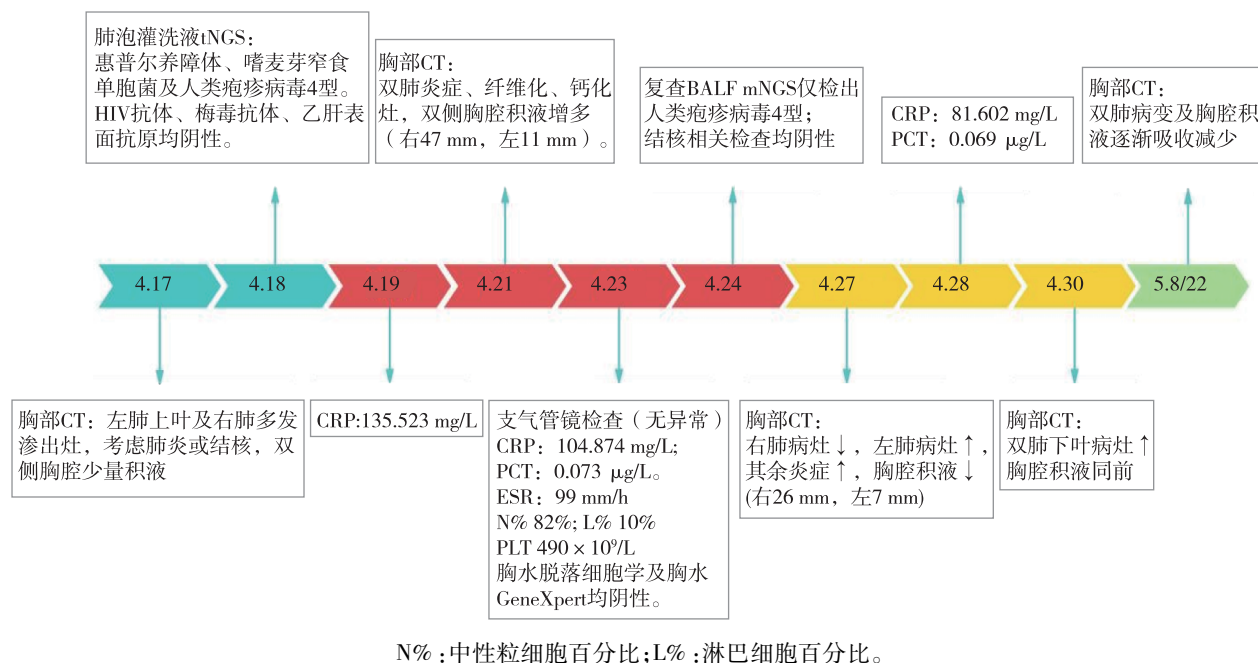
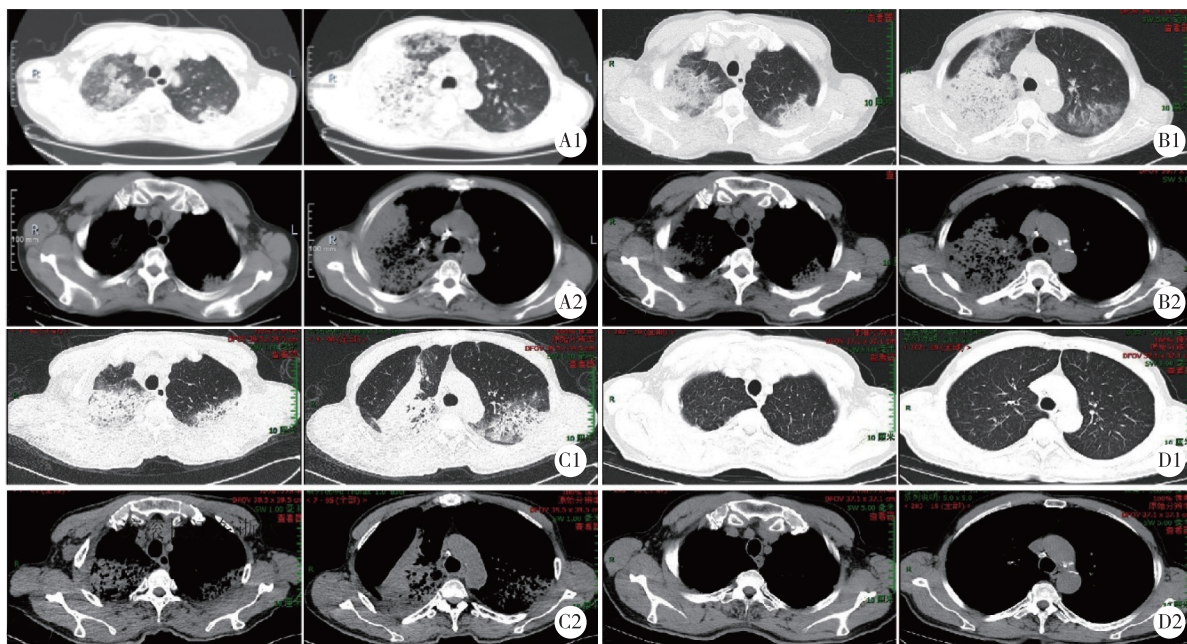


图1 患者辅助检查时间轴及结果变化

1.3 诊断与治疗 综合上述临床表现及辅助检查结果,诊断结果为:(1)社区获得性肺炎(惠普尔养障体肺炎);(2)双侧胸腔积液:漏出性胸腔积液;(3)低蛋白血症。入院初始治疗予以美罗培南 1 g ivgtt q8 h,联合复方磺胺甲噁唑片(复方新诺明)160/800 mg po tid。2025 年 4 月 21 日复查胸部 CT 示双肺炎,结核并双肺上叶干酪性肺炎待排,双侧胸腔积液(右侧约 47 mm,左侧约 11 mm,图 2 B1、B2),遂继续予美罗培南联合复方新诺明抗感染。2025 年 4 月 23 日复查 CRP 下降(104.874 mg/L),但仍有发热,结合外院 tNGS 结果,考虑 TW 肺部感染。鉴于临床症状改善,CRP 呈下降趋势,故维持原方案继续抗感染治疗。疗程达 1 周,2025 年 4 月 27 日复查胸部 CT 示右肺上叶病灶范围减小,双侧胸腔积液减少,但左肺上叶病灶范围增大,余双肺炎症较前增多(图 2 C1、C2)。因影像学显示部分病灶进展,加

用具有良好肺组织浓度及抗 TW 活性的多西环素 100 mg po qd,同时为覆盖非典型病原菌,联合使用莫西沙星 0.4 g ivgtt qd,治疗期间严密监测血常规、肝肾功等指标,获得良好疗效。2025 年 4 月 23 日复查胸部 CT 示双肺下叶病灶增多,其余病灶无明显变化,鉴于患者临床症状逐渐改善,故维持原方案治疗。2025 年 5 月 2 日患者出院,予多西环素 100 mg po bid 进行长程维持治疗;鉴于患者出院时症状好转,但肺部渗出性病灶仍然较多,肺部感染尚未完全控制,所以加用头孢地尼 0.1 g po tid 抗感染。

1.4 随访 患者出院后随访日期为 2025 年 5 月 8 日、2025 年 5 月 22 日、2025 年 6 月 9 日、2025 年 7 月 30 日、2025 年 10 月 16 日。复查胸部 CT 示肺部病灶及胸腔积液进行性吸收好转(图 2 D1、D2)。患者于 2025 年 7 月 30 日随诊后,因病灶吸收好转,拒绝继续服药治疗至今。



A1/A2:外院胸部 CT 结果肺窗/纵隔窗;B1/B2:入院首次胸部 CT 结果肺窗/纵隔窗;C1/C2:治疗 1 周后复查胸部 CT 结果肺窗/纵隔窗;D1/D2:治疗 6 月后复诊胸部 CT 结果肺窗/纵隔窗。

图 2 患者治疗前后胸部 CT(肺窗、纵隔窗)图像对比结果

2 文献复习

2.1 流行病学与临床特征 单纯肺部感染型 WD(TW 所致肺部局部感染,无典型胃肠道或关节受累)临床罕见。经典 WD 为全身性感染,故肺部局限型更易被忽视。TW 在自然环境中广泛存在,人群暴露率高,但仅极少数个体(约百万分之一)因免疫清除障碍发展为持续感染^[4]。流行病学研究显示,该菌在特定人群(如希腊移民儿童、塞内加尔儿童)粪便检出率可达 75%^[10-11],检出率显著高于成人,提示年龄依赖性及地域性携带差异;低收入国家持续发热患者中检出率为 0.9%^[12]。单纯肺部感染型 WD 尚无确切发病率统计,不同研究报告的 Whipple 病肺部受累发病率不同,如 Lagier 等^[13]纳入 142 例确诊 WD 患者,仅发现 2 例(1.4%)为单纯肺部感染型。Duss 等^[14]在 22 例确诊或疑似 WD 患者中,32%(7/22)有肺部表现,但多数为全身性疾病的肺部受累,并非严格意义上的孤立性肺部感染。高危人群尚不明确,现有文献未将老年或吸烟列为高危因素,病例报道涵盖各年龄段。存在潜在免疫缺陷(如肿瘤坏死因子- α 抑制剂使用史)者更易发生失控性感染,部分患者因早期关节症状被误用该类药物,可诱发或加重隐匿性 TW 感

染^[15]。临床表现高度异质。经典 WD 为慢性全身感染,以体质量减轻和腹泻为主要特征。肺部感染型常以咳嗽、发热、呼吸困难等非特异性呼吸道症状为主,易与普通肺炎混淆。影像学表现多样,包括结节、间质改变、斑片浸润、空洞、胸腔积液等^[16-18]。近年来靶向测序技术广泛应用,TW 在大规模呼吸道感染样本中检出率显著提升,对其所致肺部感染的认识逐步深入。

2.2 诊断方法的演进与比较 WD 诊断方法经历了从组织病理到靶向测序的演进:(1)组织病理 PAS 染色诊断方面,经典 WD 小肠活检可见 PAS 染色阳性巨噬细胞,但对肺部病变敏感性低、特异性差,且为有创性操作,对孤立肺感染诊断价值有限^[19]。(2)特异性聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测,基于重复序列靶点的实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)显著提升了诊断敏感性与特异性,但仅能检测已知靶标,易漏诊混合感染或新发病原,适用于关节液、脑脊液等标本^[19]。(3)mNGS 作为一种非靶向技术,mNGS 能检测样品中所有潜在病原体,但易受人源宿主基因干扰而灵敏度下降,且成本高、数据分析复杂,可检测罕见和新发病原体,无法用于耐药基因分析^[20]。

(4) tNGS 通过超多重 PCR 或探针捕获技术靶向富集常见病原体 and 特殊病原体。相比 mNGS, tNGS 具有靶向性强、数据量低、成本低、灵敏度高、周期短等优势,适用于血流、呼吸、中枢神经、泌尿及局灶性感染等场景,尤其推荐用于常规治疗无效、特殊病原体(如分枝杆菌、军团菌、支原体)或免疫低下者,亦可用于耐药基因分析^[20-21]。针对在呼吸道标本(如 BALF)中,tNGS 对 TW 等难培养病原检出效能优于传统方法及培养。tNGS 的结果判读需结合检出序列数、临床背景及阴性对照,避免将环境携带或污染误判为致病感染。检出序列数指样本中检出的微生物核酸序列的总数,检出序列数的数值越高,理论上该病原体的有效扩增信号越强^[22]。目前,tNGS 检出序列数阳性阈值的判断缺乏统一标准,可参考 2023 版《高通量测序技术在分枝杆菌病诊断中的应用专家共识》^[23],该共识明确指出特异性序列 > 100 条且非单一靶点序列,可推荐为阳性阈值判定标准;特异性序列在 10 ~ 100 条之间时,需其他方法学佐证;特异性序列 < 10 条时,判读尤应慎重。

2.3 治疗共识与争议 目前推荐的标准方案为头孢曲松或美罗培南静脉给药 14 d,以快速穿透血脑屏障、控制全身播散风险,维持治疗口服复方新诺明至少 1 年,治愈率可达 98%^[24-25],但 TW 有复发可能,需重视巩固疗程。根据相关文献报道,孤立性肺部感染型 WD 亦采用此标准治疗方案^[18]。另一高效替代疗法:多西环素联合羟氯喹维持治疗 1 年,随后终身服用多西环素,疗效与前者相当,两组不良事件及严重不良事件发生率差异无统计学意义^[25-26]。治疗疗程仍存部分争议,目前尚无统一临床诊疗指南标准或专家共识,因此对缩短疗程缺乏高级别证据。在 2025 年发表的一项前瞻性、随机对照 2/3 期临床试验非随机扩展研究显示,将维持治疗缩短至 3 个月(头孢曲松 14 d + 复方新诺明 3 个月),疗效与 1 年方案相似^[25],因此,未来治疗方案和疗程的决策仍需要结合感染病灶的浸润范围、免疫状态及病原负荷动态评估和调整。

2.4 预后与复发 该病规范治疗预后总体良好,肺部浸润病灶治疗后多可完全吸收^[17],严重病例也可危及患者生命安全,国内学者有感染惠普尔养障体导致特发性肺纤维化并行肺移植手术的病例报道^[27]。影响预后的关键因素可能有延误诊断

(如经验性抗生素无效、反复误诊,如误为淋巴瘤、类风湿关节炎等)^[28]、免疫缺陷者(如有使用肿瘤坏死因子- α 抑制剂者)^[4]、感染累及中枢神经系统等。文献报道该病存在复发风险^[29-30],但缺乏大规模复发率数据。如, Lagier 等^[30]报道的首例复发病例中,患者多次复发,出现不同基因型(23 型、77 型) TW 感染及低免疫反应,因此提出多西环素终身治疗。治疗结束后需长期随访(包括临床、影像学及必要时 PCR 监测),尤其应关注关节、神经及消化道新发症状。

3 讨论

WD 是由一种革兰阳性杆菌 TW 引起的^[31]、罕见的、可累及全身多系统器官的慢性感染性疾病。该菌累及消化系统、呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统、关节及肌肉系统等,其临床表现无特异性,常表现为多样性特征,因感染累及的不同组织系统和器官而异。1907 年由 George Hoyt Whipple 首次报道该病,患者表现为游走肠性脂质营养不良性多关节炎、腹泻、体质量减轻、粪便中脂肪增多,且固有层有大量泡沫状巨噬细胞浸润,当时称为肠脂质营养不良^[32]。1952 年抗生素成功治疗该病,提出细菌病因假说;1960 年电镜观察进一步证实了病因^[3, 33];20 世纪 90 年代,通过 16S rRNA 分子测序从小肠活检样本中鉴定出 TW,确认其为致病菌^[1];1997 年首次体外培养成功^[31]。该病分为 4 种疾病特征^[3]:经典 WD^[8],主要累及肠道,表现为腹泻和体质量减轻;局部慢性感染,如慢性心内膜炎^[34],无消化道受累;急性自限性感染,如急性肺炎^[35-36]、菌血症^[37]和急性胃肠炎^[8, 38];无症状携带者^[4, 19]。本例患者无消化道及其他系统受累,以孤立性肺炎为主要表现,属于少见的急性肺部感染类型,易被漏诊或误诊。

随着 tNGS 等分子诊断技术广泛应用,WD 早期确诊率显著提高。肺泡灌洗液 tNGS 是实现早期精准诊断的可靠方法,其对 TW 等病原菌及混合感染(占 66.87%)的检出阳性率(90.22%)显著高于传统方法(57.26%),具备快速、全面、精准的特点,并可同步识别耐药基因^[20-21]。尤其在疑难、混合或耐药病原体感染及 TW 等罕见病原体诊断中具有重要临床价值。高序列数不仅是判别致病菌与定植菌的重要参考,也提示病原体载量较高,增强诊断可信度,但需结合临床表现、影像学及炎症

指标综合判断。本病例 tNGS 检出序列数为 2 002, 远高于共识推荐的阳性阈值 (>100)^[23], 约为其 20 倍, 且多靶点扩增, 符合 tNGS 阳性判定标准及《呼吸道样本中检出惠普尔养障体病例诊断的华西建议》的拟诊及以上级别^[39]。结合规范化采集流程、序列数远高于背景菌、无其他常见病原体感染证据及临床表现一致性, 可排除污染与定植, 支持 TW 为致病菌。结合规范化采集流程、序列数远高于常见背景病原体、缺乏其他常见病原体感染证据及临床表现一致性, 可排除污染与定植, 支持 TW 为致病菌。文献报道的其他 TW 感染病例中, 肺泡灌洗液 tNGS 检出序列数同样处于较高水平。例如, 1 例 TW 肺炎个案报道中, 肺泡灌洗液 tNGS 检出序列数为 1 224^[40]。另一项病例报告中^[18], 5 例患者的检出序列数分别为 1 480、1 640、1 340、13 452 和 16 951。在疑难肺炎的诊断中, 基于高度可疑的病原学线索开展经验性治疗, 若患者获得显著的临床、影像学及实验室指标改善, 则该治疗反应本身构成强有力的诊断支持, 是诊断逻辑链中不可或缺的关键环节。本病例治疗过程中复查肺泡灌洗液 tNGS 转阴, 同时临床指标好转, 提示治疗有效、病原体载量降至检测下限以下。外院肺泡灌洗液 tNGS 曾检出嗜麦芽窄食单胞菌, 但序列数较低, 且复方新诺明可覆盖该菌, 后续复查转阴, 故考虑为定植菌而非致病菌。本例患者为老年男性, 以呼吸道症状起病, 影像学表现为双肺多肺叶浸润, 部分实变、肺不张、纤维化、胸腔积液, 本例未出现典型 WD 的消化系统或关节症状。肺结核相关检查(结核/非结核分枝杆菌核酸检测、抗酸涂片、GeneXpert 等)均为阴性, 不支持结核诊断。外院肺泡灌洗液 tNGS 检出高序列数 TW 是诊断的关键线索。因此, 外院肺泡灌洗液 tNGS 检出高序列数 TW 是诊断的关键线索。WD 临床表现多样且缺乏特异性^[41], 尚无统一临床诊疗指南。传统诊断依赖结肠活检 PAS 染色, 但其敏感性 & 特异性有限, 且为有创检查^[1, 19, 42], 本例住院期间未行经皮肺穿刺活检和结肠镜检查, 缺乏病理证实。在呼吸系统疾病诊疗中, BALF 对明确肺部感染病原菌种至关重要, tNGS 对罕见病原体如 TW 具有显著优势^[3, 42], 文献中 BALF 检出 TW 的病例日益增多, 临床对 WD 认识逐步加深。本例肺泡灌洗液经 tNGS 检出 TW 为惠普尔病精准诊断提供了重要依据。住院期间复查肺泡灌洗液 tNGS 未再检出

TW, 考虑可能原因: (1) 治疗有效, 病原体载量迅速下降至检测下限; (2) 取样差异。结合患者临床症状及炎症指标(如 CRP)变化, 支持治疗有效、病原体被清除的判断。影像学病灶的滞后吸收(部分病灶先吸收, 部分进展或新发, 最终整体吸收)是感染性疾病治疗中的常见现象, 尤其见于老年或基础肺病患者, 可能与炎症反应持续、组织修复缓慢有关。

TW 对多种抗生素敏感, 包括复方磺胺甲噁唑、 β -内酰胺类(如美罗培南)、四环素类(如多西环素)等^[3, 24-25, 42-43]。文献推荐的标准治疗方案为头孢曲松或美罗培南静脉给药, 继以口服复方新诺明至少 1 年^[24]。本病例治疗方案的制定及调整, 均基于 tNGS 检测结果、临床症状、实验室检查、影像学及药物抗菌特性, 遵循“诱导—强化—巩固”原则。诱导治疗: 根据 tNGS 提示 TW, 选用美罗培南联合复方新诺明, 快速抑制病原体, 符合文献推荐^[24]。强化治疗阶段: 初始治疗 1 周后影像学部分病灶进展, 考虑到肺部感染影像学滞后性及不典型病原菌覆盖需求, 依据文献^[24-25], 加用多西环素(具良好肺组织浓度及抗 TW 活性)并联合莫西沙星(覆盖不典型病原菌), 最终获得良好疗效。巩固治疗阶段: 出院后选用口服生物利用度高、耐受性好的多西环素进行长程维持治疗。鉴于出院时患者症状好转, 但肺部渗出性病灶仍然较多, 考虑肺部感染尚未完全控制, 所以加用安全性好、病原体覆盖范围广泛的头孢地尼抗感染。经典 WD 文献推荐长疗程(通常 ≥ 1 年)抗生素以预防复发及中枢神经系统播散^[43-44], 甚至有文献建议终身服用抗生素维持治疗^[6]。然而, 如文献复习中所述, 2025 年 1 项前瞻性研究已提示, 维持治疗缩短至 3 个月(头孢曲松 14 d + 复方新诺明 3 个月)疗效与 1 年方案相似^[25], 这表明对于部分患者可能存在疗程优化空间。本例为局限性肺部感染, 无消化道、关节或中枢神经系统受累, 治疗反应迅速, 出院后以多西环素联合头孢地尼口服维持, 于 7 月 30 日随访后停药, 总疗程约 3.5 月, 随访 6 个月显示肺部病灶完全吸收, 无任何复发征象。该现象与 2025 年研究中的 3 个月方案在疗程长度上高度接近, 进一步支持“局限性肺部 TW 感染可能无需长疗程治疗”的假说^[25]。据此提出思考: 对于局部病灶控制良好、无免疫缺陷的患者, 是否仍需遵循经典 WD 长达 1~2 年的治疗策略? 适当缩短疗程是

否可行?目前尚无高级别证据支持。本病例的良性结局虽不能直接推广,但为缩短疗程提供了有价值的个案参考。未来需通过前瞻性观察或多中心研究,明确不同感染范围(局限 vs 全身)、不同免疫状态下的最短有效疗程。

本病例局限性:未获得组织病理学金标准(无免疫组化或特异性 PCR 验证)。通过对本病的分析及结合近年文献,对于不明原因疑难肺炎、严重感染或未知少见病原体,在无法获取组织标本的临床场景下,肺泡灌洗液 tNGS 检测价值突出,其能快速、灵敏捕获低载量病原体,同步检测混合感染,诊断效能显著优于微生物培养^[39, 45],高序列数阳性结果是 TW 感染的强有力线索,可为分级诊断提供核心依据,助力早期精准治疗、减少抗菌药物滥用。临床应用中还需警惕假阳性(源于环境、器械、实验室污染及定植菌干扰)与假阴性(与样本处理、病原体载量低、检测偏倚、前期抗感染治疗有关)。解读肺泡灌洗液 tNGS 结果时,应严格依托呼吸道样本中检出 TW 的分级判断体系(包括 5 个级别:确诊、拟诊、疑诊、拟排、排除)^[39],将检测结果与临床表现、影像学、鉴别诊断及治疗反应相结合,并通过标准化检测流程、多方法验证、长期随访监测等策略规避误判。本病例入院后复查 mNGS 未检出 TW,可能与前期抗感染有效、病原体载量下降及取样差异有关,但结合本病例临床资料,形成完整的临床诊断逻辑链:患者临床表现(咳嗽、咳痰、发热、肺部影像学异常等)符合肺部感染特征;常规病原学检查,包括结核、常见细菌、真菌等均为阴性,排除其他常见病原体感染;外院肺泡灌洗液 tNGS 检测检出高序列数 TW,为诊断提供关键线索;抗 TW 治疗(美罗培南加复方新诺明)后,症状迅速缓解,CRP 及复查肺泡灌洗液 mNGS 病原学转阴;长期随访肺部影像学持续吸收,无复发,反向验证治疗有效性及诊断的合理性。上述逻辑链虽非金标准,但构成了高度指向性的临床诊断依据,弥补了单纯依赖外院 tNGS 报告的不足,提升了诊断结论的严谨性和说服力。

总体而言,对于临床疑似感染但常规病原学检查阴性、尤其是影像学表现复杂或多变的肺炎患者,肺泡灌洗液 tNGS 是筛查罕见病原体(如 TW)的重要工具;TW 感染虽属少见病,在疑难肺炎的鉴别诊断中应予以充分考虑,避免漏诊。局限性感染的治疗反应和疗程可能不同于全身性

疾病;影像学改善常滞后于临床症状缓解,不应因短期影像学无变化而轻易否定治疗方案的有效性。tNGS 结果的解读常需结合临床(例如序列数、菌群背景、病原体致病性等),而阴性结果亦不能完全排除感染,尤其在已启动有效治疗或取样差异的情况下,仍应将其保留在鉴别诊断中。长期随访对于评估肺部局限性 TW 感染的治愈标准和复发风险至关重要。

[参考文献]

- [1] Relman D A, Schmidt T M, Macdermott R P, et al. Identification of the uncultured bacillus of whipple's disease[J]. N Engl J Med, 1992, 327(5): 293-301.
- [2] Raoult D, Ogata H, Audic S, et al. Tropheryma whipplei twist: a human pathogenic actinobacteria with a reduced genome[J]. Genome Res, 2003, 13(8): 1800-1809.
- [3] Marth T, Moos V, Müller C, et al. Tropheryma whipplei infection and whipple's disease[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): e13.
- [4] Boumazza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, et al. Whipple's disease and tropheryma whipplei infections: from bench to bedside[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(10): e280-e291.
- [5] Ramharter M, Harrison N, Bühler T, et al. Prevalence and risk factor assessment of tropheryma whipplei in a rural community in gabon: a community-based cross-sectional study [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11): 1189-1194.
- [6] Rosain J, Casanova J L, Bustamante J. Human genetics of whipple's disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2025, 37(5): 316-320.
- [7] Aulakh G, Lewis R, Singh A, et al. A 40-year-old man with a 7-year history of polyarthritis and a late diagnosis of whipple disease: a journey to resolve the mystery[J]. Am J Case Rep, 2024, 25: e942896.
- [8] Raoult D, Fenollar F, Rolain J M, et al. Tropheryma whipplei in children with gastroenteritis[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(5): 776-782.
- [9] Fenollar F, Lagier J C, Raoult D. Tropheryma whipplei and whipple's disease[J]. J Infect, 2014, 69(2): 103-112.
- [10] Makka S, Papadogiannaki I, Voulgari-Kokota A, et al. Tropheryma whipplei intestinal colonization in migrant children, greece[J]. Emerg Infect Dis, 2022, 28(9): 1926-1928.
- [11] Bassene H, Mediannikov O, Socolovschi C, et al. Tropheryma whipplei as a cause of epidemic fever, senegal,

- 2010-2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(7): 1229-1334.
- [12] Ehounoud B C H, Boumbanda Koyo C S, Doua Bongue L, et al. Assessment of the burden of malaria and bacteraemia by retrospective molecular diagnosis in febrile illnesses and first-line anti-infectives in côte d'ivoire[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2021, 43: 102105.
- [13] Lagier J C, Lepidi H, Raoult D, et al. Systemic tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(5): 337-345.
- [14] Duss F R, Jaton K, Vollenweider P, et al. Whipple disease: a 15-year retrospective study on 36 patients with positive polymerase chain reaction for tropheryma whipplei[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(6): 910. e9-910. e13.
- [15] Boumaza A, Mezouar S, Bardou M, et al. Tumor necrosis factor inhibitors exacerbate whipple's disease by reprogramming macrophage and inducing apoptosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667357.
- [16] Zhang W M, Xu L. Pulmonary parenchymal involvement caused by tropheryma whipplei[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 843-846.
- [17] Li H, Wu J, Mai X, et al. Novel patterns in high-resolution computed tomography in whipple pneumonia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2024, 30(5): 1042-1045.
- [18] Fang Z, Liu Q, Tang W, et al. Experience in the diagnosis and treatment of pneumonia caused by infection with tropheryma whipplei: a case series[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17132.
- [19] 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.
- [20] Dai X, Xu K, Tong Y, et al. Application of targeted next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid for the detection of pathogens in pulmonary infections[J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18: 511-522.
- [21] 中国医学装备协会检验医学分会. 靶向二代测序在感染性疾病诊疗中的规范化应用专家共识 2025[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(4): 469-477.
- [22] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 深圳市医学会感染病专业委员会, 深圳市医疗感染性疾病临床质量控制中心. 靶向高通量测序技术应用于感染性疾病专家共识 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2024, 17(6): 401-412.
- [23] 高通量测序共识专家组. 高通量测序技术在分枝杆菌病诊断中的应用专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(3): 175-182.
- [24] 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.
- [25] Moos V, Krüger J, Allers K, et al. Oral treatment of whipple's disease with doxycycline and hydroxychloroquine versus intravenous therapy with ceftriaxone followed by oral trimethoprim-sulfamethoxazole in germany: a phase 2/3, prospective, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2025, 25(7): 788-800.
- [26] Lagier J C, Raoult D. Whipple's disease and tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(6): 463-470.
- [27] 廖亚龙, 温魏棋, 姚亚男, 等. 宏基因组高通量测序技术快速诊断惠普尔养障体肺部感染 1 例报道[J]. *检验医学*, 2025, 40(4): 409-412.
- [28] Cheng Y, Lu K Y, Shao D. Whipple disease misdiagnosed as lymphoma by 18 f-fdg pet/ct: a case study[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(11): e549-e551.
- [29] Ruggiero E, Zurlo A, Giantin V, et al. Short article: relapsing whipple's disease: a case report and literature review[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(3): 267-270.
- [30] Lagier J C, Fenollar F, Lepidi H, et al. Evidence of lifetime susceptibility to tropheryma whipplei in patients with whipple's disease[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(5): 1188-1189.
- [31] Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, et al. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of tropheryma whippelii[J]. *J Infect Dis*, 1997, 176(3): 672-677.
- [32] Gh W. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues[J]. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1907, 18: 382-391.
- [33] Jh Y, Tr H. Combined electron and light microscopy in whipple's disease. demonstration of "bacillary bodies" in the intestine[J]. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1961, 109: 80-98.
- [34] Gubler J G, Kuster M, Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(2): 112-116.
- [35] Bousbia S, Papazian L, Auffray J P, et al. Tropheryma whipplei in patients with pneumonia[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(2): 258-263.

- [36] Harris J K, De Groote M A, Sagel S D, et al. Molecular identification of bacteria in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20529-20533.
- [37] Fenollar F, Mediannikov O, Socolovschi C, et al. Tropheryma whipplei bacteremia during fever in rural west africa[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(5): 515-521.
- [38] Al Moussawi K, Malou N, Mege J L, et al. An experimental mouse model to establish tropheryma whipplei as a diarrheal agent[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(1): 44-50.
- [39] 胡娅, 唐光敏, 毕红霞, 等. 呼吸道样本中检出惠普尔养障体病例诊断的华西建议[J]. *华西医学*, 2024, 39(3): 338-343.
- [40] 席宁, 张梦春, 王永辉, 等. 经肺泡灌洗液靶向高通量测序确诊的惠普尔养障体所致肺部感染 1 例[J]. *中国临床案例成果数据库*, 2024, 6(1): E1142.
- [41] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment[J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(3): 179-190.
- [42] Carvalho N, Miguelote S, Pimenta J, et al. Fading away: a case report on whipple's disease[J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e78423.
- [43] Keinath R D, Merrell D E, Vlietstra R, et al. Antibiotic treatment and relapse in whipple's disease. long-term follow-up of 88 patients[J]. *Gastroenterology*, 1985, 88(6): 1867-1873.
- [44] Puéchal X. Whipple's arthritis[J]. *Jt Bone Spine*, 2016, 83(6): 631-635.
- [45] 尹辛大, 许明玲. 惠普尔养障体重症肺炎 1 例报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(8): 812-815.
- [收稿 2026-01-15;修回 2026-04-22]
(编辑:王先恒)

(上接第 667 页)

- [11] Smith M, Little W C. Potential precipitating factors of the onset of myocardial infarction[J]. *Am J Med Sci*, 1992, 303(3): 141-144.
- [12] Koton S, Tanne D, Bornstein N M, et al. Triggering risk factors for ischemic stroke: a case-crossover study[J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2006-2010.
- [13] 科信食品与健康信息交流中心, 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 农业农村部食物与营养发展研究所, 等. 咖啡与健康的相关科学共识(2024)[J]. *中华预防医学杂志*, 2025, 59(7): 977-981.
- [14] Fukui S, Okada M, Rahman M, et al. Differences in the association between alcoholic beverage type and serum urate levels using standardized ethanol content[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e233398.
- [15] Chen Z, Liu P, Xia X, et al. Low ambient temperature exposure increases the risk of ischemic stroke by promoting platelet activation[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 912: 169235.
- [16] Lichtman J H, Leifheit-Limson E C, Jones S B, et al. Average temperature, diurnal temperature variation, and stroke hospitalizations[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6): 1489-1494.
- [17] Mukai T, Hosomi N, Tsunematsu M, et al. Various meteorological conditions exhibit both immediate and delayed influences on the risk of stroke events: the HEWS-stroke study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178223.
- [18] Zhili G, Zhimin G, Nenghua Z. Role of vascular endothelial dysfunction and metabolic eprogramming of immune cells in the development and ogression of atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1624225.
- [19] Liu W L, Lin Y Y, Mündel T, et al. Effects of acute interval exercise on arterial stiffness and cardiovascular autonomic regulatory responses: a narrative review of potential impacts of aging[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 864173.
- [20] 黄慧, 许嘉慧, 陆灏, 等. 健脾清化方通过抑制脂肪组织炎症改善肥胖的多模型验证研究[J]. *天津中医药*, 2025, 42(5): 647-655.
- [21] Chikatimalla R, Trivedi Y V, Ruhela N, et al. Statins and kidney health: exploring cardiovascular benefits, renal protection, and risks in chronic kidney disease[J]. *Postgrad Med*, 2025: 1-13.
- [22] Zhang R, Liu H, Pu L, et al. Global burden of ischemic stroke in young adults in 204 countries and territories[J]. *Neurology*, 2023, 100(4): e422.
- [23] Ertl M, Beck C, Kühnbach B, et al. New insights into weather and stroke: influences of specific air masses and temperature changes on stroke incidence[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 47(5-6): 275-284.
- [24] Tian Y, Xiang M, Peng J, et al. Modification effects of seasonal and temperature variation on the association between exposure to nitrogen dioxide and ischemic stroke onset in Shenzhen, china[J]. *Int J Biometeorol*, 2022, 66(9): 1747-1758.
- [收稿 2025-09-28;修回 2026-03-05]
(编辑:王先恒)