

人感染猪链球菌病致链球菌中毒性休克样综合征 1 例

梁佳 柯颜基 郑毅华 刘雄玉 李上伟 刘乐升
佛山市南海区第四人民医院重症医学科,广东佛山 528000

关键词 猪链球菌病;链球菌中毒性休克样综合征;流行病学;致病机制
中图分类号 R595 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20260321

猪链球菌属于链球菌科的一种革兰氏阳性球菌,是人畜共患的一种新兴病原体,世界首例人感染猪链球菌于 1968 年在丹麦被报道^[1],随后在中国、泰国、日本、瑞典、美国等国家相继有病例出现^[2]。人体感染猪链球菌主要通过接触带病猪、带病猪分泌物或食用处理不洁的猪肉制品所致,可出现脑膜炎、脓毒症等不同程度的感染症状,这类患者即使被治愈也常出现耳聋和前庭功能障碍等后遗症^[3],发生率约为 53%^[4]。与其他细菌感染性疾病相似,人感染猪链球菌的治疗有赖于抗生素的应用,目前一线抗菌药物为青霉素(单独使用或联合氨基糖苷类)、大环内酯类、喹诺酮类或四环素类等,但上述药物被证明在全球各国均有耐药案例^[5]。感染猪链球菌可以通过在细菌培养中分离和识别出病原体得以确诊,因此,血液、脑脊液或其他体液以及精准的检测手段是确诊猪链球菌感染的决定性因素。高通量测序(next-generation,NGS)对罕见、检测难度大和复合型病原体感染的疾病诊断具有重要的临床意义^[6],其他确诊方式还包括聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)、血清学检测、影像学及临床症状等手段进行综合评估后诊断^[7]。本文报道 1 例猪链球菌感染致链球菌性中毒性休克样综合征的病例,系统阐述该疾病的临床表现、诊治过程及病理变化,并回顾性讨论该病的临床病理和流行病学特征。

患者男性,66 岁,职业清洁工,平素无不良嗜好,发病前身体无任何不适症状,且既往无特殊病史。本次因“头晕、颈背痛 1 d,加重 2 h”于 2024 年 7 月 2 日至佛山市南海区第四人民医院急诊科就诊,查头颅 CT 示脑白质变形、脑萎缩;颈椎 CT 示颈椎退行性变;颈 3/4~4/5 椎间盘突出;胸部 CT 示左肺上叶尖后段占位性病变,考虑肺癌可能性大,不排除其他,双肺散在炎症、动脉硬化;胸腹主动脉 CT(computed

tomography angiography,CTA)示胸腹主动脉硬化,右侧副肾动脉、肝内多发囊肿、双肾多发囊肿、腹腔内多发淋巴结肿大、腹腔内少量积液、腹腔内脂肪间隙模糊、膀胱导尿术后改变、前列腺增生并多发钙化灶,于急诊期间突然出现血压下降,疾病迅速进展,予补充血容量、血管活性药物维持循环并收入重症医学科。入院体格检查:体温 36.7℃,心率 108 次/min,呼吸 21 次/min,血压 68/44 mmHg,格拉斯哥昏迷评分 15 分。表情淡漠,双侧瞳孔等大等圆,直径 2.5 mm,对光反射灵敏,颈无抵抗。呼吸稍促,双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿啰音。心率 108 次/min,心律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音,腹部查体未见异常,四肢肌力、肌张力正常,病理反射未引出。实验室检查:白介素 6>5 000 pg/mL,脑钠肽 15 659 mg/L,天门冬氨酸氨基转移酶 618.3 U/L,丙氨酸氨基转移酶 222.4 U/L, γ -谷氨酰转肽酶 175.1 U/L,碱性磷酸酶 99.9 U/L,白蛋白 27.9 g/L,肌红蛋白>3 882 ng/mL,肌钙蛋白 8.829 ng/mL,肌酐 437.1 μ mol/L,活化部分凝血活酶时间 112.4 s,凝血酶原时间 35.7 s,D-二聚体 40.05 mg/L。登革热病毒抗原、中枢神经特异蛋白(s100 β)、流感 A+B 抗原、外斐+肥达试验、G 试验、风湿 3 项、免疫 8 项等均未见明显异常,胸片示双肺多发炎症,腹部器官如肝、胆、胰、脾、肾等未见明显感染灶。结合以上临床资料判定为感染性休克、多器官功能衰竭,即刻予静脉持续微泵去甲肾上腺素、垂体后叶素、多巴酚丁胺维持循环功能、气管插管辅助通气、连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy,CRRT)、血液灌流、亚胺培南经验性抗感染治疗。使用大量血管活性药物后,患者循环状况仍较差,遂紧急行主动脉球囊反搏(intra-aortic balloon pump,IABP)置入术支持心脏功能。患者住院期间,反复多次检查血常规、降钙素原等炎性指标,见表 1、图 1。

表 1 患者入院后血常规指标变化情况

入院时间	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞百分比 (%)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)
第 1 天	19.2	18.6	96.8	128	124
第 4 天	26.4	24.9	94.3	68	19
第 7 天	23.9	19.5	81.6	82	74
第 10 天	17.6	14.5	82.3	94	235
第 13 天	10.8	9.1	84	76	376
第 17 天	11.2	9.3	83	66	340

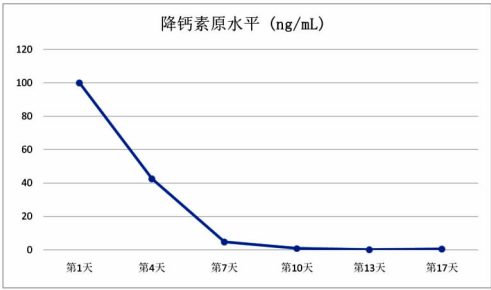


图1 患者入院后降钙素原水平的变化趋势

追问病史,患者起病前右手食指指皮肤黏膜有破损,并于农贸市场从事清洁工作,存在接触带病猪肉或其分泌物的机会。根据患者感染性休克的表现,怀疑其存在严重感染,完善 NGS 和血培养检查,入院后第 3 天培养结果表明检出猪链球菌,见图 2;血琼脂猪链球菌菌落培养结果见图 3。因此该患者感染猪链球菌诊断明确,药敏结果显示对青霉素、万古霉素、莫西/左氧氟沙星、氨苄西林及替加环素等抗生素敏感,对克林霉素和四环素耐药,根据药敏结果将患者的抗生素方案更改为美罗培南、万古霉素联合青霉素抗感染,另予乌司他丁抗炎、改善微循环。结合相关实验室检查和临床表现,患者确诊为人感染猪链球菌病、链球菌中毒性休克综合征(streptococcal toxic shock syndrome, STSLS)。

详细检测信息

1. 检出细菌列表

类型	属				种			
	拉丁名	中文名	序列数 [▲]	相对丰度 [▲]	拉丁名	中文名	序列数	基因组覆盖度 [▲]
B:G+	Streptococcus	链球菌属	2661	99.40%	Streptococcus suis	猪链球菌	2614	0.942176

类型: B: (革兰氏阳性菌) / G: (革兰氏阴性菌) / N: (革兰氏染色不定菌) ; -: 表示信息不详; *: 表示只翻译到属名

图2 病原宏基因组 DNA 检测结果

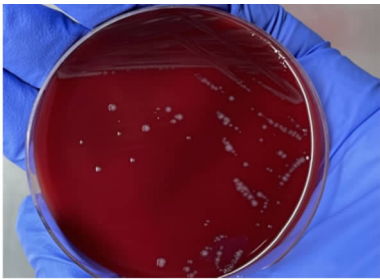


图3 血琼脂中猪链球菌菌落(细菌培养鉴定方法为质谱法)

入院第 9 天,患者肺泡灌洗液细菌培养检出黄曲霉菌,考虑一方面患者重症感染、长期使用呼吸机,机体处于低免疫力状态,存在呼吸机相关性肺炎可能;另一方面是药物因素,患者使用多种抗生素的同时合并使用激素。综合评估患者病情,认为加用抗真菌药物对患者获益更大,予伏立康唑治疗黄曲霉菌感染。经过积极抗感染及其他高级生命支持治疗后,患者生命体征日趋稳定、血清学各项异常指标逐渐接近正常范围。入院第 11 天,患者四肢和口周皮肤出现异常,表现为四肢肢端皮温低、双侧手指及指趾瘀点瘀斑,部分可见水疱和

破溃,见图 4。考虑猪链球菌感染出现中毒性休克引起微循环障碍、肢体末端缺血所致,予积极改善四肢血运及循环处理,避免截肢手术给患者日后自理能力及身心健康带来影响。



图4 住院期间四肢皮肤

通过 17 d 的积极治疗和护理,于治疗后第 9 天复查患者肝肾功能、心肌酶谱、肌钙蛋白、脑钠肽等各项指标均有明显改善,且患者精神状态、呼吸功能和动脉血气分析参数好转,四肢皮肤得到改善,见图 5。当天予脱机拔管、暂停 IABP 治疗,并于第 14 天停用 CRRT,在出院前 3 天以单用多巴酚丁胺维持循环稳定。由于重症病房费用高,家属要求出院回当地医院继续康复治疗。出院后 15d 通过电话与患者联系,目前临床症状治愈,听力未有损伤,四肢皮肤逐渐恢复正常。



图5 出院前四肢皮肤改善

讨论 尽管猪链球菌是猪主要的致病菌,但对人类的生命健康也同样构成一定的威胁^[8],侵犯着人类各个系统如神经、血液、循环等,更可能面临无法治愈的后遗症。尤其在过去 30 年里出现人感染猪链球菌的暴发时期^[9],全球多个国家都遭遇了该病原体的侵袭。一般情况下该病原体自然栖息在猪的上呼吸道,以鼻腔和扁桃体为主,也可在胃肠道定植,因此,人类在日常生活中无论是通过直接还是间接接触均有较大几率被感染^[10]。自从 1968 年首例人感染猪链球菌被报道后,据统计全球有约超 1 600 例,我国也曾有两次大规模的人感染猪链球菌病流行,分别在 1998 年江苏和 2005 年四川暴发疫情^[11,12]。其中四川地区共有 315 人感染,死亡 39 人,有 38% 的患者出现了 STSLS,死亡率高达 58%^[13]。而发生在江苏省的疫情共有 25 人感染猪链球菌,其中 16 例被确诊为 STSLS,9 例为脑膜炎,死亡 14 人,同样存在较高的死亡风险^[14]。这两次疫情暴发的特点是大部分患者均无与动物直接接触史^[15],但被确诊为此病,使得人们提高了对该病原体

的关注和重视。另外,在养殖行业当中,猪链球菌感染一直被认为是全球范围内的公共卫生问题,造成养殖业的经济损失和生态环境的破坏,故加强对该病原体的预防、诊断和治疗刻不容缓。

人类在感染猪链球菌后通常表现为脓毒血症、脑膜炎、肺炎、腹膜炎和关节炎等临床症状^[16,17],本例人感染猪链球菌病例主要表现为头晕、气促、恶心和颈背痛,伴随血流动力学不稳定,其血培养及 NGS 检出猪链球菌菌落,同时入院后完善血清学检测发现白细胞、降钙素原和白介素 6 等炎症指标明显升高,足以证实患者发生了猪链球菌感染后引起的中毒性休克。经过积极且有效的抗生素及其他高级生命支持治疗后,患者临床症状及实验室指标均有所改善,意识逐渐恢复,但该患者感染后出现严重了 STSLS 合并四肢皮肤改变。根据已有的文献报道,63% 的 STSLS 患者即使接受有效抗生素治疗仍有较高的死亡率^[18]。STSLS 的致病机制涉及多种因素,如毒力因子、细菌附着和入侵、宿主免疫反应和全身炎症反应综合征等^[19,20]。人感染猪链球菌所致的 STSLS 是细菌致病因素和宿主免疫反应的结果,其中细菌毒力和宿主免疫反应的失衡是引发该疾病的关键环节,需要早期有效的抗生素、多器官功能衰竭的重症监护及高级生命支持的积极治疗,以便控制感染、纠正休克并维持各器官功能^[21],此期间还需用适量的氢化可的松加强抗炎效果,起到稳定溶菌酶膜的作用,以降低脓毒血症的死亡率^[22]。

感染猪链球菌最常见的合并症是脑膜炎和脓毒血症^[23],但该患者治疗期间从未出现头痛、呕吐、精神异常、颈强直等脑膜炎症状和体征,鉴于患者入院时病情危重且已有培养结果,未对患者完善腰椎穿刺行脑脊液培养,因此,不明确患者脑脊液中是否也存在猪链球菌。众所周知听力丧失也是人感染猪链球菌最常见的并发症之一,而人感染猪链球菌后出现的听力损伤一般是迷路炎引起,而其他细菌性脑膜炎引起的听力损伤大部分是听觉神经被破坏^[24]。针对此问题,通过住院期间的观察和出院后的随访,证实该患者从未出现听力下降或突发性耳聋的迹象。

NGS 技术可以对猪链球菌进行高通量测序,快速识别感染株的基因组信息,从确认病原体方面为临床医生争取时间,同时也能够检测样本中的多种病原体,尤其在多重感染情况下,可以识别其他可能的病原体(如病毒、细菌、真菌等),提高诊断的全面性;NGS 还可以快速筛查与抗生素耐药性相关的基因,通过对链球菌基因组的分析,可以识别出潜在的耐药机制,帮助临床医生选择合适的治疗方案;追踪猪链球菌的变异情况及其传播路径,有助于控制疫情蔓延,制定相应的防控措施。对比传统 PCR、血清学等检测手段,NGS 技术具有更高的灵敏度,可以检测到低丰度的病原体,在复杂样本中(如多重感染)更为有效,而传统方法往往依赖于培养和分离,可能导致某些难以培养的病原体漏检且耗时更久;另外,NGS 可以提供庞大的信息量,利于发现新的或未知的病原体,尤其在应对新出现的感染时,传统方法可能无法满足需求。

猪链球菌感染引起的多重耐药后果更不容小觑,这将决

定患者的病程、并发症及预后,文献报道该病原体主要通过抗生素靶位点变化、产生 β -内酰胺酶、外排泵机制、生物膜形成、基因水平转移等机制产生耐药性^[25]。近年来,猪链球菌对多种抗生素的耐药性呈上升趋势,且不同地区的耐药性可能呈现出差异,因此针对抗生素的使用需要更加谨慎及警惕有无新型耐药株的出现。多学科协作、合理使用抗生素、关注新型抗生素及替代疗法将有助于解决猪链球菌的耐药难题。此外,预防猪链球菌感染是阻断该病发生和流行的重要措施,如加强对猪场和猪群的卫生管理、对猪链球菌的检测、避免接触带病猪或其分泌物,尤其皮肤有破损时应当更加注意。若在与猪接触后出现不适症状,应及时就医并告知医务人员相关接触史,以便尽早诊断、及时治疗,改善疾病预后。或许未来可提升猪链球菌疫苗在易感人群中的接种率、丰富检测手段、制定更合理的治疗方案,从预防、诊断和治疗等方面系统应对该病原体的全球挑战。

参考文献

- 1 Teekakirikul P, Wiwanitkit V. Streptococcus suis infection: overview of case reports in Thailand [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2003, 34 (Suppl 2): 178-183.
- 2 Goyette-Desjardins G, Auger JP, Xu J, et al. Streptococcus suis, an important pig pathogen and emerging zoonotic agent-an update on the worldwide distribution based on serotyping and sequence typing [J]. Emerg Microbes Infect, 2014, 3 (6): e45.
- 3 Tram G, Jennings MP, Blackall PJ, et al. Streptococcus suis pathogenesis-A diverse array of virulence factors for a zoonotic lifestyle [J]. Adv Microb Physiol, 2021, 78: 217-257.
- 4 van Samkar A, Brouwer MC, Schultz C, et al. Streptococcus suis meningitis: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9 (10): e0004191.
- 5 Haenni M, Lupo A, Madec JY. Antimicrobial resistance in streptococcus spp [J]. Microbiol Spectr, 2018, 6 (2): 10. 1128/microbiolspec.
- 6 Han D, Li Z, Li R, et al. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity [J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45 (5-6): 668-685.
- 7 Xia X, Wang X, Wei X, et al. Methods for the detection and characterization of Streptococcus suis: from conventional bacterial culture methods to immunosensors [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2018, 111 (12): 2233-2247.
- 8 Segura M, Zheng H, de Greeff A, et al. Latest developments on Streptococcus suis: an emerging zoonotic pathogen: part 2 [J]. Future Microbiol, 2014, 9 (5): 587-591.
- 9 Gottschalk M, Xu J, Lecours M, et al. Streptococcus suis infections in humans: What is the prognosis for Western countries? (Part I) [J]. Clin Microbiol Newsl, 2010, 32 (12): 89-96.
- 10 Li Z, Xu M, Hua X. Endogenous endophthalmitis caused by Streptococcus suis infection: a case report [J]. BMC Ophthalmol, 2022, 22 (1): 165.
- 11 Yang WZ, Yu HJ, Jing HQ, et al. An outbreak of human Streptococcus suis serotype 2 infections presenting with toxic shock syndrome in Sichuan, China [J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2006, 27 (3): 185-191.
- 12 Yu H, Jing H, Chen Z, et al. Human streptococcus suis outbreak Sichuan China [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12 (6): 914-920.
- 13 Liu T, Liu H, Jia Y. Streptococcus suis meningitis in China: a case report [J]. Front Public Health, 2024, 12: 1369703.
- 14 Tan C, Zhang A, Chen H, et al. Recent proceedings on prevalence and pathogenesis of streptococcus suis [J]. Curr Issues Mol Biol, 2019, 32: 473-520.
- 15 Han L, Fu L, Peng Y, et al. Triggering receptor expressed on myeloid

cells-1 signaling: Protective and pathogenic roles on streptococcal toxic-shock-like syndrome caused by streptococcus suis[J]. Front Immunol,2018,9:577.

16 Choi SM,Cho BH,Choi KH,et al. Meningitis caused by streptococcus suis: case report and review of the literature[J]. J Clin Neurol,2012,8(1):79-82.

17 Zalas-Więcek P,Michalska A,Grąbczewska E, et al. Human meningitis caused by Streptococcus suis[J]. J Med Microbiol,2013,62(Pt 3):483-485.

18 Lun ZR,Wang QP,Chen XG,et al. Streptococcus suis: an emerging zoonotic pathogen[J]. Lancet Infect Dis,2007,7(3):201-209.

19 Chhatwal GS,McMillan DJ. Uncovering the mysteries of invasive streptococcal diseases[J]. Trends Mol Med,2005,11(4):152-155.

20 Xu Z,Chen B,Zhang Q,et al. Streptococcus suis 2 transcriptional regulator tsst5 stimulates cytokine production and bacteremia to promote streptococcal toxic shock-like syndrome[J]. Front Microbiol,2018,9:1309.

21 van Dissel JT, Kullberg BJ, van der Meer JW. Toxic shock-like syndrome caused by streptococci[J]. Ned Tijdschr Geneesk,1999,143(28):1452-1455.

22 Zhang S,Chang W,Xie J,et al. The efficacy safety and optimal regimen of corticosteroids in sepsis: A bayesian network meta-analysis[J]. Crit Care Explor,2020,2(4):e0094.

23 Chatzopoulou M,Voulgaridou I,Papalas D,et al. Third case of streptococcus suis infection in greece[J]. Case Rep Infect Dis,2015,2015:505834.

24 Kim HS, Lee MH, Kim YS, et al. A case of life-threatening streptococcus suis infection presented as septic shock and multiple abscesses[J]. Infect Chemother,2018,50(3):274-279.

25 Haas B,Grenier D. Understanding the virulence of streptococcus suis: A veterinary medical and economic challenge[J]. Med Mal Infect,2018,48(3):159-166.

(2024-11-19 收稿 2026-02-26 修回)

(上接第 303 页)

接近正常水平,希望本例报道为医师在诊治 α-地中海贫血进行性加重或急性加重时提供依据及新的临床思路,也为地中海贫血研究方向提供有益的探索。

参 考 文 献

1 Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias [J]. New Engl J Med,2021,384(8):727-743.

2 Farmakis D,Porter J,Taher A,et al. 2021 thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia[J]. Hemasphere,2022,6(8):e732.

3 Tager AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β-thalassaemia [M]. Nicosia: Thalassaemia International Federation,2023.

4 Ekwattanakit S, Hantaweepant C, Khuapinant A, et al. An urgent need for improving thalassemia care due to the wide gap in current real-life practice and clinical practice guidelines[J]. Sci Rep,2021,11(1):13283.

5 Algirairi AH,Wright NAM,Paolucci EO,et al. Hydroxyurea for non-transfusion-dependent β-thalassemia: A systematic review and meta-analysis[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther,2017,10(3):116-125.

6 郝丹,孙志强,卓伟彬,等. 沙利度胺治疗重型 β-地中海贫血 2 例报道[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(3):239-241.

7 黄连春,黄琴,聂伟业. 超低剂量地西他滨联合羟基脲治疗中间型 β 地中海贫血的临床效果[J]. 广西医学,2017,39(8):1235-1237.

8 郭欢,张蕾. 利福平致溶血性贫血合并急性肾损伤 1 例[J]. 临床输血与检验,2018,20(1):13-15.

9 肖冰水. 异烟肼致溶血性贫血及肝功能损害 1 例[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2016,30(5):441.

10 Jansi Prema KS,Kurien AA. Rifampicin-induced hemolysis and hemoglobin cast nephropathy-clinicopathological study of twenty-six patients [J]. Kidney Int Rep,2023,8(8):1692-1693.

11 Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β-thalassemia[J]. New Engl J Med,2020,382(13):1219-1231.

12 Ceglia I, Dueck AC, Masiello F, et al. Preclinical rationale for TGF-β inhibition as a therapeutic target for the treatment of myelofibrosis

[J]. Expe Hematol,2016,44(12):1138-1155.

13 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. New Engl J Med,2020,382(2):140-151.

14 Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis[J]. Blood Adv,2021,5(5):1565-1575.

15 葛仁英,熊婷,刘盼. 罗特西普治疗 T 大颗粒淋巴细胞白血病难治性贫血 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志,2025,31(2):179-181.

16 Verma A,Suragani RN,Aluri S,et al. Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Invest,2020,130(2):582-589.

17 Taher AT,Karakas Z,Cassiniero E, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2 study[J]. Blood,2018,131(2):263-265.

18 Kuo KHM,Layton DM,Lal A, et al. Safety and efficacy of mitapivat an oral pyruvate kinase activator in adults with non-transfusion dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet (London, England), 2022, 400 (10351):493-501.

19 Matte A,Federti E,Winter M,et al. Bitopertin a selective oral GLYT1 inhibitor improves anemia in a mouse model of β-thalassemia[J]. JCI insight,2019,4(22):e130111.

20 Soni S. Gene therapies for transfusion dependent β-thalassemia: current status and critical criteria for success[J]. Am J Hematol,2020,95(9):1099-1112.

21 Canver MC,Orkin SH. Customizing the genome as therapy for the β-hemoglobinopathies[J]. Blood,2016,127(21):2536-2545.

22 Richard F, Van Lier JJ, Roubert B, et al. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human phase 1 study in healthy volunteers [J]. Am J Hematol,2020,95(1):68-77.

23 Schmidt PJ,Toudjarska I,Sendamarai AK,et al. An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe (-/-) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine β-thalassemia intermedia[J]. Blood,2013,121(7):1200-1208.

(2024-07-15 收稿 2025-11-25 修回)