

mNGS 助力治疗一例多发脓肿的混合感染

李燕玲 林 乐 刘惠娇 蔡少青 陈妙莲 李建伟

(中山市人民医院重症医学科 广东 中山 528000)

【摘要】病史摘要：患者 63 岁男性，既往有糖尿病病史 10 余年，未规律治疗；多次“肝脓肿”手术史；大量嗜酒史。因“发热、气促伴胸痛 1 天”入院，入院后诊断肺脓肿、肝脓肿、重症肺炎、感染性休克。入院后血培养提示高毒力肺炎克雷伯杆菌，根据细菌药敏积极抗感染治疗后患者病情仍持续恶化，完善 mNGS 检查提示星座链球菌感染。考虑肺炎克雷伯杆菌及星座链球菌联合混合性感染导致患者多发脓肿形成。

症状体征：患者入院时高热、气促、胸痛。入院后反复寒战、高热、气促，神志清楚，面色苍白，口唇轻度紫绀。全身皮肤及黏膜未见明显瘀斑瘀点。两肺呼吸运动对称，语音震颤未及增强及减弱。双肺呼吸音粗，未闻及干湿啰音；心脏及腹部查体无阳性体征。末梢紫绀，双下肢无水肿。

诊断方法：患者因高热伴呼吸困难入院，胸部 CT 提示双肺实变影及多发空腔形成，白细胞、中性粒细胞、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP) 等感染指标异常，双侧血培养结果诊断为高毒力肺炎克雷伯杆菌。mNGS 检测结果提示星座链球菌。

治疗方法：入院后根据血培养药敏结果先后给予亚胺培南西司他汀、美罗培南、替加环素及磷霉素等抗感染治疗，患者病情未见明显好转，期间予气管插管、机械通气，经完善 mNGS 检测结果提示星座链球菌感染，经验性给予万古霉素联合美罗培南抗感染，同时辅以严格控制血糖、增强免疫力、血管活性药物、纠正电解质、肠内外营养支持以及早期康复等对症支持治疗。

临床转归：治愈。

【关键词】 mNGS；肺炎克雷伯杆菌；星座链球菌；肺脓肿；肝脓肿；感染

1 临床资料

1.1 一般资料

患者，男性，63 岁，因“发热、气促伴胸痛 1 天”于 2022 年 4 月 8 日晚上收入中山市人民医院呼吸内科。患者 1 天前无明显诱因下出现高热，体温最高达 39℃，伴胸部疼痛、气促，既往有糖尿病病史 10 余年，未规律治疗；多次“肝脓肿”手术史；大量嗜酒史。无长期服用糖皮质激素、免疫抑制药史。

1.2 入院当天检查

入院当天晚上查体 T 36.7℃，P 121 次/分，R 22 次/分，BP 119/78mmHg，SpO₂ 94%（吸氧 4L/min），神志清晰，自主体位，双肺呼吸音粗，未闻及明显干湿性啰音，心腹体查无特殊，右下腹可见一长约 10cm 左右手术瘢痕。2022-4-8 血常规：WBC 21.8×10⁹/L，N 92.5%

血气分析：pH 7.40，PaCO₂ 21mmHg，PaO₂ 80mmHg，HCO₃⁻ 16.6mmol/l，BE-10.5mmol/L

生化：Cr 65umol/l，ALT 19U/L，AST 41U/L，TBIL 41.4umol/L，DBIL16.9umol/L，IBIL 27.2umol/L。炎症 & 感染指标：CRP 340.1mg/L，白介素 -6 2504pg/mL，PCT 16.75ng/mL，β-羟丁酸 7.45mmol/L

，糖化血红蛋白 10.5%。入院时胸部 CT 提示 1. 双肺多发病灶，性质待定（肺部感染？其它？）；主动脉硬化；余胸部平扫未见明显异常；2. 较低层面示肝实质密度减低，肝右叶见更低密度灶，性质待定（脂肪肝合并肝脓肿？）。

1.3 入院诊断

诊断考虑（1）肺部感染；（2）肝右叶脓肿待排；（3）糖尿病并酮症酸中毒；（4）2 型糖尿病；（5）肝左叶脓肿切除术后；（6）肝内胆管结石；（7）胆囊切除术后。

1.4 入院后治疗

入院后呼吸内科立即留取浓痰液送常规生化、病原学等，抽取血培养送检。并予“亚胺培南西司他汀 0.5g ivgtt q8h”以及适当地补液、胰岛素控制血糖等处理。

1.5 病情变化

2022-4-9 凌晨患者再次寒战、高热、气促，体温高达 40℃，精神差，呼吸频率 40 次/分，SpO₂ 85%（高流量面罩吸氧 6L/min），BP 80/50mmHg，病房考虑患者处于严重脓毒症、脓毒症休克转入 MICU 抢救治疗。转入后我们根据患者病例特点及疾病一元论，考虑患

培养结果: 肺炎克雷伯菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>)					菌落计数:				
抗生素	结果	结果解释	折点范围	检测方法	抗生素	结果	结果解释	折点范围	检
氨苄西林/舒巴坦(SAM)	8	敏感	≤8 ≥32	MIC	哌拉西林/他唑巴坦(TZP)	<=4	敏感	≤16 ≥128	
头孢他啶(CAZ)	<=1	敏感	≤4 ≥16	MIC	头孢曲松(CRO)	<=1	敏感	≤1 ≥4	
头孢吡肟(FEP)	<=1	敏感	≤2 ≥16	MIC	头孢替坦(CTT)	<=4	敏感	≤16 ≥64	
氨基糖苷(ATM)	<=1	敏感	≤4 ≥16	MIC	厄他培南(ETP)	<=0.5	敏感	≤0.5 ≥2	
亚胺培南(IPM)	<=1	敏感	≤1 ≥4	MIC	阿米卡星(AMK)	<=2	敏感	≤16 ≥64	
庆大霉素(GEN)	<=1	敏感	≤4 ≥16	MIC	妥布霉素(TOB)	<=1	敏感	≤4 ≥16	
环丙沙星(CIP)	2	耐药	≤0.25 ≥1	MIC	左氧氟沙星(LVX)	2	耐药	≤0.5 ≥2	
复方新诺明(SXT)	<=1/19	敏感	≤2 ≥4	MIC	呋喃妥因(NIT)	256	耐药	≤32 ≥128	
超广谱β-内酰胺酶(ESBL)	Neg	阴性		MIC					

细菌备注:
 肠杆菌科(肺炎克雷伯菌):
 1. 该菌株试验结果: 阳性, 可能为高毒力肺炎克雷伯菌, 请注意。
 2. 肺炎克雷伯菌对氨苄西林和替卡西林固有耐药。
 3. 呋喃妥因: 磺胺异噁唑、甲氧苄啶、头孢布烯和诺氟沙星、西诺沙星、依诺沙星仅适用于尿路感染。
 4. 头孢吡肟: 当其MIC为4-8 μg/ml时, 判断为剂量依赖型敏感(SDD): MIC=4 μg/ml时建议给药方案是1g/8h或2g/12h; MIC=8 μg/ml时建议给药方案是2g/8h。
 5. 随着用三代头孢菌素的治疗, 肠杆菌属、枸橼酸杆菌属和沙雷菌属可发展为耐药性, 最敏感的菌株在开始治疗3-4天内就可变为耐药, 因此要反复测试这#

采集时间: 接收时间: 2022-04-09 11:44
 送检时间: 2022-04-08 10:33 报告时间: 2022-04-11 10:48:07

图 1. 血培养高毒力肺炎克雷伯杆菌药敏

者感染部位有两个, 一个在肝脏, 一个在肺部, 而且考虑肝脓肿是原发部位, 细菌通过血源性播散到达肺部, 导致重症肺炎或肺脓肿可能, 目前患者气促、低氧、双肺可闻及明显湿啰音, 考虑目前存在严重脓毒症导致急性呼吸窘迫综合征。所以转入后我科予“亚胺培南西司他汀 1g ivgtt q8h+ 环丙沙星 0.4g ivgtt q12h”、高湿氧疗、限制性补液扩容、升压、胰岛素控制血糖等处理。2022-4-9 白天马上完善上腹部增强CT及胸部CT平扫。上腹部增强CT提示肝脏右前叶炎症性病变。胸部CT提示双肺多发大片状、斑片状及结节状实变影, 结合患者病情, 考虑目前处于ARDS。普外科及B超介入科会诊均认为目前肝脓肿暂时无法引流或手术的治疗。另外2022-4-11血培养回报提示检出高毒力肺炎克雷伯杆菌(药敏如图1), 考虑患者入院后(4-8至4-10)患者仍然反复寒战、高热, 细菌药敏提示对喹诺酮类抗生素耐药, 我科考虑患者原发部位在腹腔, 调整抗生素为“亚胺培南西司他汀 1g/次 q8h+ 替加环素首剂 100mg 维持剂量 50mg/次 q12h”。经过抗感染方案的调整, 患者感染指标变化如表 1。

如表 1, 4-9 至 4-13 患者感染指标有一定程度地下降, 但患者仍然反复寒战、高热, 热峰并没有下降。2022-4-13 患者再次寒战、高热、气促, 肺部氧合指数持续小于 100mmHg (高流量氧疗 50L/min, FI02 100%), 予气管插管、机械通气、镇静镇痛、俯卧通气。另外在 2022-4-13 当天 B 超介入科协助行肝脓肿穿刺

引流, 但遗憾地是术后肝脓肿引流并不多。为了解肝脓肿引流管的位置及患者肺部情况, 2022-4-14 再次复查上腹部CT及胸部CT平扫(如下)。上腹部CT提示肝脓肿引流管位置在位, 且肝脓肿并没有继续增大、液化。但胸部CT虽提示双肺渗出性病灶有所吸收, 但新增多发空洞性改变, 部分空洞内含液平, 考虑患者肺脓肿仍持续恶化, 患者病情并没有得到改善。此时, 我们一方面考虑高毒力肺炎克雷伯杆菌毒力强, 容易形成播散性脓肿, 目前抗感染方案组织浓度不足, 于是 2022-4-15 调整了抗感染方案为“美罗培南 2g/次 q8h+ 替加环素 100mg/次 q12h+ 磷霉素 4g/次 BID”治疗(表 1); 另一方面我们需要警惕是否有其他病原体没有进行覆盖, 于是我们征得患者家属同意送检肺泡灌洗液的 mNGS 检查。经过上述抗感染方案的调整, 患者在 4-15 至 4-17 患者仍反复寒战、高热, 在 4 月 17 日患者寒战、高热、气促, 心率 140 次/分, 血压 100/80mmHg (去甲肾上腺素 1.0ug/kg/min), 当天血常规提示 WBC 30.36*10⁹/L, N92.5%, 在 4 月 17 日患者的病情已十分的危殆, 幸运地是 4 月 17 日 mNG 报告结果汇报, 结果提示: 肺炎克雷伯杆菌 433949 序列, 相对丰度 88.41%, 鉴定置信度 0.99; 星座链球菌 8 序列, 相对丰度 0.02 序列, 鉴定置信度 0.99; 细环病毒 19 型 5 序列, 鉴定置信度 0.99。结合患者临床病情、传统检测结果及影像学检查, 我们考虑星座链球菌亦是患者的致病菌, 考虑星座链球菌为 G+ 兼性厌氧菌, 调整抗感染方案为“美罗培南 1g/次 q8h+ 万古霉素 1g/

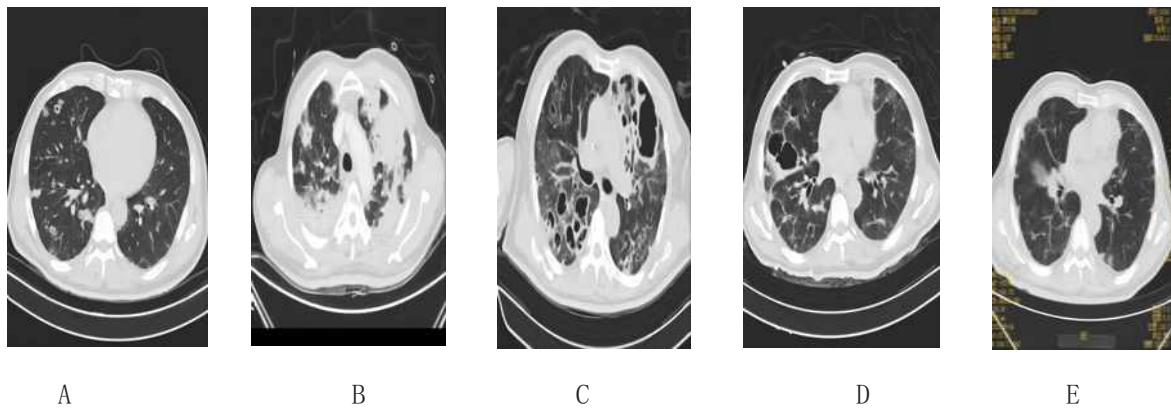


图 2 该患者肺脓肿以及肝脓肿影像学变化。

- A: 入院当天胸部 CT;
- B: 2022-4-9 胸部 CT;
- C: 2022-4-14 胸部 CT;
- D: 2022-4-29 胸部 CT;
- E: 2022-8-20 胸部 CT。

表 1. 2022-4-49 至 4-17 患者感染指标变化

	4 月 9 日	4 月 10 日	4 月 11 日	4 月 12 日	4 月 13 日	4 月 14 日	4 月 15 日	4 月 16 日	4 月 17 日	
T(°C)	39.1	38.5	39.7	40	40.5	39.4	39	39	40	
PCT (ng/mL)	18.79	13.79	8.98	12.31	7.1	6.64	3.85	1.8	1.4	
WBC (*10 ⁹ /L)	21.8	11.68	10.86	9.11	15.07	10.6	11.97	12.17	30.36	
N (%)	83.40	91.70	80.30	75.50	80.60	83.50	87.20	80.40	92.50	
CRP (mg/L)	340.1	313	250.8	155.9	132.8	137.9	67.9	45.4	34.3	
G 试 (pg/ml)			< 10			< 10			12.5	
GM 试验			0.22						0.15	
抗生素	泰能 1g q8h+ 环丙沙星									
			泰能 1g q8h+ 替加环素 50mg q12h							
							美罗培南 2g q8h+ 替加 100 q12h+ 磷霉素 4g bid			

次 q12h”。经过调整后患者热峰逐渐下降，感染指标逐渐回落（如下表 2）。经过我科早期地康复锻炼，在 4-20 成功拔除气管插管，4-22 成功转出了 ICU。转至病房后 4-22 至 5-2 继续沿用“美罗培南 1g/ 次 q8h+ 万古霉素 1g/ 次 q12h”，5 月 2 日降阶梯为“哌拉西林他唑巴坦”，5 月 4 日患者出院。出院后口服头孢地尼胶囊 0.1g/ 次 TID 继续抗感染治疗。1 个月 后患者门诊复查，自诉无明显特殊不适，体温正常，双肺呼吸音清，复查胸部 CT 见双肺炎性病灶明显吸收，白细胞、C 反应蛋白，PCT 均正常，血小板恢复正常。2 个月 后患者症状完全缓解，体温正常，双肺呼吸音

清，门诊复查胸部 CT 未见异常，白细胞、C 反应蛋白、PCT 均正常，血小板恢复正常，患者痊愈。

2 讨论

宏基因组高通量测序 (mNGS) 通过对临床样本的 DNA 或 RNA 进行鸟枪法测序，可以无偏倚地检测多种病原微生物（包括病毒、细菌、真菌和寄生虫）。二代测序检测能覆盖较大范围的病原体，病毒、细菌、真菌、寄生虫都能被同时检测，不论临床样本培养成功与否，只要含有可检测到的 DNA 或 RNA 即可^[1-4]。从接收样本至完成数据分析，二代测序的周转时间根据测序技术、方法和生物信息学分析方法的 不同

表 2: 根据 mNGS 结果调整抗感染治疗方案后患者感染指标变化情况

	4 月 17 日	4 月 18 日	4 月 19 日	4 月 20 日	4 月 21 日	4 月 22 日
T(°C)	39.8	37.5	37.8	36.8	37	36.5
PCT (ng/mL)	1.4	1.15	1.24	0.86	0.82	0.75
WBC (×10 ⁹ /L)	30.36	18.22	12.88	13.35	11.75	11.51
N (%)	92.50	90.80	80.70	78.80	74.70	73
CRP (mg/L)	34.3	28	16	43.3	39.2	16
抗生素	美罗培南 1g/ 次 q8h+ 万古霉素 1g q12h			美罗培南 1g/ 次 q8h+ 万古霉素 1g q8h		

而不同, 已有报道为 6 h 至 7 d 不等 (平均 48h) [5-6]。所以, mNGS 的优点是快且广覆盖, 但是它也有它的缺点, 目前它的报告结果缺乏可靠的解释标准, 解读也比较复杂, 尤其是呼吸道标本, 微生物组成复杂, 定植菌与感染菌的鉴别困难, 报告结果解读尤为困难 [7]。mNGS 中序列数指测序获得的碱基序列的数量。检测报告中常列出某微生物种属名下的读长数, 即针对该微生物种属特异性片段的数量, 一般是原始序列数据经过过滤, 去除了接头和低质量读长后的净读长数量。mNGS 中序列数除了与标本中病原体含量呈正相关以外, 还受到病原体基因组大小、标本中核酸提取效率以及标本中人源序列占比等因素相关 [8-9]。mNGS 中序列数高的病原体不一定是致病病原体, 序列数低的病原体不一定不致病。首先, mNGS 检测出如此多的核酸序列, 我们是很难判断这些核酸序列来自于死亡微生物裂解, 还是来自于存活的致病微生物 [10]; 或者检测出来的细菌是定植菌, 还是致病菌。它到底是定植菌, 还是致病菌, 需要结合患者临床情况, 以及与传统检测结果互为验证、核对甄别 [11]。例如本病例, mNGS 中提示检出 433949 序列肺炎克雷伯杆菌, 实际上痰培养也培养出肺炎克雷伯杆菌, 但痰培养中的这株肺克的菌丝拉丝试验是阴性, 至少说明肺部的肺克与血培养的高毒力肺克有可能并不是同一株肺克, 肺部的肺克有可能只是一株经典肺炎克雷伯杆菌, 另外住院时间长、停留气管插管的病人容易定植肺克、鲍曼不动杆菌等条件致病菌 [12]。如果这株经典肺炎克雷伯杆菌是患者的肺部致病菌, 我们针对肺克反复升级抗感染治疗方案, 患者的病情仍持续恶化, 这是与患者临床情况是不相符的, 肺克的感染并不能完全解释患者临床表现的全貌, 所以我们判读 mNGS 中 433949 序列肺炎克雷伯杆菌是定植菌。另外 8 序列的

星座链球菌应该如何解读? 首先我们需要检查标本的性状, 这份标本是肺泡灌洗液, 当时标本的性状是红色浑浊的, 这有可能与当时获取标本的时候有气道黏膜出血导致。肺泡灌洗液是正常有菌定植部位, 再混夹血液在其中, 这份标本的人源背景非常地高。再追溯当时检测的公司, 这份标本并没有做去人源的步骤, 所以这份标本的人源序列占比非常地高, 标本中人源序列占比越高, mNGS 检测的灵敏性就会降低, 导致病原体的检测的序列数就会降低 [13]。另外我们还需要警惕这份标本获取的过程中是否存在污染等不合格的情况, 且这份标本获取的部位是否来自于感染的肺段。所以低序列数目的病原体我们需要结合送检标本的性状、人源序列的占比、是否来自于感染部位等因素进行分析。更重要的是, 我们需要分析低序列数目的病原体与患者疾病相关程度 [12]。2022 年呼吸系统感染中 mNGS 临床应用与结果解读专家共识指出厌氧菌占肺脓肿病因的 60%-80%, 如具核梭杆菌、星座链球菌、脆弱拟杆菌、中间普雷沃菌、微小单胞菌等 [12]。星座链球菌为米勒链球菌, 是化脓性链球菌之一, 为 G+ 兼性厌氧菌, 属于人类口腔正常菌群, 是机会致病菌, 当宿主免疫功能降低或有基础疾病的情况下, 这种细菌感染机会增加, 可引起支气管肺炎、脓胸、肺脓肿、肝脓肿、脑脓肿等全身化脓性炎症 [14-17]。星座链球菌感染以机体免疫功能低下的男性为主, 性别比例为 7.7 : 1 [18], 多数存在咽峡炎链球菌群细菌感染的危险因素, 包括黏膜屏障的破坏、恶性肿瘤、神经系统疾病、酗酒和糖尿病 [18-19]、近期的消化内镜及胸腹部手术及器械操作 [20], 临床表现主要为发热、咳嗽、咳痰、胸膜炎性胸痛, 影像学提示肺内斑片或实变影、空洞, 多在外周分布, 尤其是合并包裹性积液, 强化后实变区不同程度强化, 内见坏死及滋养血管征

者^[18, 21]。本病例是62岁男性患者,基础有糖尿病,糖尿病控制欠佳,有长期嗜酒史,存在星座链球菌感染的高危因素,临床表现为反复高热、咳嗽、咳痰、胸痛,影像学表现为肺内斑片影以及空洞性改变。所以星座链球菌的发病特点与本病例患者的疾病相关程度非常高,所以我们判定仅有8序列的星座链球菌亦是患者的致病病原体。有研究结果证实星座链球菌对青霉素、万古霉素、左旋氧氟沙星、四环素、庆大霉素等均敏感,但也有个别耐药案例的报道^[22-23]。星座链球菌所致脓胸,治疗上可优先选择青霉素类及其衍生物,常规剂量至足疗程6-8周,或直至胸部脓腔和炎症消失,仅有少量的残留纤维化^[24]。本例患者在mNGS结果回报后我们经验性给予万古霉素联合美罗培南抗感染,很快患者热峰下降,肺部氧合指数升高,临床症状明显好转,4月20日患者成功拔除气管插管,4月22日患者成功转出ICU,转至病房后继续给予万古霉素治疗,5月2日降阶梯为哌拉西林他唑巴坦治疗,5月4日患者成功出院。出院后给与头孢地尼继续口服,直至门诊复查CT炎性病灶完全消失。

综上所述,星座链球菌也是肺部感染常见的病原体,该细菌容易在各器官形成脓肿。本病例的关键是病原菌的明确,才能使病人得到精准的治疗。所以病原学的诊断非常关键,我们可以合理应用mNGS等新技术。mNGS中低序列数目的病原体亦不容忽视,检出结果需结合患者临床表现、实验室检查、及胸部影像学进行判读,疾病的相关程度越高,致病可能性越大。

参考文献:

[1]Gu W,Miller S,Chiu CY.Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. *Annu Rev Pathol*.2019 Jan 24;14:319-338.doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751.Epub 2018 Oct 24.PMID:30355154;PMCID:PMC6345613.

[2]Miller S,Naccache SN,Samayoa E,Messacar K,Arevalo S,Federman S,Stryke D,Pham E,Fung B,Bolosky WJ,Ingebrigtsen D,Lorizio W,Paff SM,Leake JA,Pesano R,DeBiasi R,Dominguez S,Chiu CY.Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for[3]pathogen detection in cerebrospinal fluid.*Genome Res*.2019 May;29(5):831-842.

[3]Goldberg B,Sichtig H,Geyer C,Ledeboer N,Weinstock GM.Making the Leap from Research

Laboratory to Clinic:Challenges and Opportunities for Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnostics.*mBio*.2015 Dec 8;6(6):e01888-15.

[4]Wilson MR,Sample HA,Zorn KC,Arevalo S,Yu G,Neuhaus J,Federman S,Stryke D,Briggs B,Langelier C,Berger A,Douglas V,Josephson SA,Chow FC,Fulton BD,DeRisi JL,Gelfand JM,Naccache SN,Bender J,Dien Bard J,Murkey J,Carlson M,Vespa PM,Vijayan T,Allyn PR,Campeau S,Humphries RM,Klausner JD,Ganzon CD,Memar F,Ocampo NA,Zimmermann LL,Cohen SH,Polage CR,DeBiasi RL,Haller B,Dallas R,Maron G,Hayden R,Messacar K,Dominguez SR,Miller S,Chiu CY.Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis.*N Engl J Med*.2019 Jun 13;380(24):2327-2340.

[5]Simner PJ,Miller S,Carroll KC.Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*.2018 Feb 10;66(5):778-788.

[6]Brown JR,Bharucha T,Breuer J.Encephalitis diagnosis using metagenomics:application of next generation sequencing for undiagnosed cases.*J Infect*.2018 Mar;76(3):225-240.

[7]Dulanto Chiang A,Dekker JP.From the Pipeline to the Bedside:Advances and Challenges in Clinical Metagenomics.*J Infect Dis*.2020 Mar 28;221(Suppl 3):S331-S340.

[8]北京市临床检验中心,北京医学会检验医学分会,首都医科大学临床检验诊断学系,等.高通量测序技术临床检测规范化应用北京专家共识(第一版通用部分)[J].*中华医学杂志*,2019,99(43):3393-3397.

[9]宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用共识专家组,中国研究型医院学会脓毒症与休克专业委员会,中国微生物学会微生物毒素专业委员会,等.宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识(第一版)[J].*中华危重病急救医学*,2020,32(5):531-536.

[10]Lee RA,Al Dhaheri F,Pollock NR,Sharma TS.Assessment of the Clinical Utility of Plasma Metagenomic Next-Generation Sequencing in a Pediatric Hospital Population.*J Clin Microbiol*.2020 Jun

24;58(7):e00419-20.

[11] 缪青, 胡必杰, 陈翔等. 一种基于病原宏基因组二代测序的解读方法, cn110335656A[p].2019.

[12] 中华医学会细菌感染与耐药防治分会. 呼吸系统感染中宏基因组测序技术临床应用与结果解读专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2022,1(2):90-102.

[13] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2021,44(2):107-120.

[14] Maitre T, Ok V, Calin R, et al. Pyogenic lung abscess in an infectious disease unit: a 20-year retrospective study [J]. *The Adv Respir Dis*, 2021,15:17534666211003012.

[15] Capitaine A, Woerther PL, Auzou M, et al. Paradoxical High-Level spiramycin resistance and erythromycin susceptibility due to 23S rRNA mutation in streptococcus constellatus [J]. *Microb Drug Resist*, 2020,26(7):727-731.

[16] 李承俊, 陈智利, 林元相, 等. 星座链球菌致基底节区脑脓肿 1 例并文献复习 [J]. *临床神经外科杂志*, 2021,18(04):462-464.

[17] 崔世超, 于文成, 石莹. 星座链球菌感染导致脓胸 1 例 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2013,49(04):341.

[18] Noguchi S, Yatera K, Kawanami T, et al. The

clinical features of respiratory infections caused by the *Streptococcus anginosus* group [J]. *BMC Pulm Med*, 2015,15:133. DOI:10.1186/s12890-015-0128-6.

[19] Porta G, Rodríguez-Carballeira M, Gómez L, et al. Thoracic infection caused by *Streptococcus milleri* [J]. *Eur Respir J*, 1998,12(2):357-362.

[20] Palaniappan S, MacWalter RS, Winter JH, et al. Empyema of lung associated with *Streptococcus milleri* infection [J]. *Scott Med J*, 2000,45(5):153-154.

[21] Okada F, Ono A, Ando Y, et al. High-resolution CT findings in *Streptococcus milleri* pulmonary infection. [J]. *Clin Radiol*, 2013,68(6):e331-e337.

[22] Rams TE, Feik D, Mortensen JE, et al. Antibiotic susceptibility of periodontal *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* clinic isolates [J]. *Periodontol*, 2014,85(12):1792-1798.

[23] Elhussein TA, Hutchison SJ. *Streptococcus constellatus* community acquired pneumonia with subsequent isolated pulmonic valve endocarditis and abscess formation in a structurally normal heart [J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2014,22(2):91-94.

[24] Vayne C, Guéry EA, Rollin J, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia [J]. *J Clin Med*, 2020,9(7):2212. Published 2020 Jul 13.