

mNGS诊断急性Q热二例并文献复习

罗 娇¹, 和 倩¹, 黄丽华¹, 顾 伟¹, 蒲艳琳², 陈会桥², 朱元昭^{3*}

¹大理大学第一附属医院感染病科, 云南 大理

²福贡县人民医院内科, 云南 福贡

³大理大学第一附属医院老年病科, 云南 大理

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月27日

摘 要

目的: 加深临床医师对急性Q热的认识, 减少慢性Q热的发生。方法: 对我院在2023年2月~3月经mNGS诊断的2例急性Q热的临床表现、实验室特点总结分析并进行文献复习。结果: 2例患者均主要表现为不明原因发热, 2例均出现肝功能异常、D-二聚体升高、降钙素原升高; 血培养、肺CT均无异常。2例均经mNGS确诊, 并经多西环素或四环素规范治疗, 病情好转。结论: 急性Q热国外发病率高, 但国内报道不多, 究其原因可能是其无特异性临床表现及常规病原学培养阴性, 临床中容易误诊漏诊。mNGS可快速提供诊断证据, 考虑其检查费用昂贵, 偏远地区如遇不明原因发热且无法完善mNGS检查, 可试用四环素类治疗。

关键词

Q热, 贝纳柯克斯体, mNGS, 血培养阴性

Two Cases of Acute Q Fever Diagnosed by mNGS and Literature Review

Jiao Luo¹, Qian He¹, Lihua Huang¹, Wei Gu¹, Yanlin Pu², Huiqiao Chen², Yuanzhao Zhu^{3*}

¹Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Internal Medicine, Fugong County People's Hospital, Fugong Yunnan

³Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 27th, 2023

Abstract

Objective: To deepen clinicians' understanding of acute Q fever and reduce the occurrence of chronic Q fever. **Methods:** The clinical manifestations and laboratory characteristics of 2 cases of

*通讯作者。

文章引用: 罗娇, 和倩, 黄丽华, 顾伟, 蒲艳琳, 陈会桥, 朱元昭. mNGS 诊断急性 Q 热二例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 12005-12011. DOI: 10.12677/acm.2023.1371682

acute Q fever diagnosed with mNGS in the First Affiliated Hospital of Dali University from February to March 2023 were summarized and analyzed, and the literature was reviewed. Results: The main manifestations of the two patients were fever of unknown cause, abnormal liver function, D-dimer and procalcitonin. Blood culture and lung CT showed no abnormality. Both cases were confirmed by mNGS and treated with doxycycline or tetracycline. Conclusion: The incidence of acute Q fever is high abroad, but there are few reports in China. The reason may be that the acute Q fever has no specific clinical manifestations and routine etiological culture is negative, so it is easy to misdiagnose and miss diagnosis in clinical practice. mNGS can provide rapid diagnostic evidence. Considering the high cost of testing, in remote areas where there is unexplained fever and the testing of mNGS cannot be improved, ciscycline therapy can be used.

Keywords

Q Fever, *Coxiella burnetii*, mNGS, Blood Culture Negative

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Q热(Query fever)是1935年首次在澳大利亚发现的一种以急性发热为主要表现的不明原因的传染病,是由贝纳柯克斯体引起的一种呈全球播散的人畜共患病,人群普遍易感[1]。Q热分为急性Q热和慢性Q热两类。急性Q热多表现为流感样症状,主要表现为发热,具有自限性,可伴有肝炎和肺炎。急性Q热未规范治疗可进展为慢性Q热,通常表现为多系统受累,最常表现为心内膜炎。España P P等[1]以及Raoult D等[2]的研究发现Q热亦可出现周围神经病、贫血、心包炎、心肌炎、关节炎、骨髓炎等。因Q热无特异性临床表现及常规微生物培养阴性等特点,目前国内漏诊误诊率高。本文将收治的2例通过宏基因组二代测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)诊断的急性Q热病例报告如下,以期提高临床工作者对该病的认识。

2. 临床资料

病例1:患者李某,男,27岁,云南省怒江州福贡县人,公务员。因“反复发热10余天”于2023年2月15日入院。患者10余天前无明显诱因出现发热,最高体温为40℃,发热呈间歇性,每日2~3次,清晨及夜间尤甚,伴头痛,呈全头胀痛,自行服用“布洛芬混悬液”、“布洛芬胶囊”,头痛逐渐缓解,仍反复发热,伴咳嗽、咳少量白色痰、恶心、呕吐,无咯血,无意识障碍,无胸痛,无心悸,遂至当地私人医院就诊,行血常规检查未见明显异常(未见报告单),自行不规律口服“阿莫西林胶囊”;2天前因咳嗽加重,咳黄色浓痰,仍有发热,至福贡县人民医院就诊,完善血生化提示:肝功能:天冬氨酸氨基转移酶100 U/L,丙氨酸氨基转移酶175.4 U/L;肾功能:尿酸480 umol/L;C反应蛋白129.4 mg/L;行头颅CT、胸片、血常规、血疟原虫检查、痰培养、血培养检查均无明显异常,予以头孢曲松钠2 g QD抗感染治疗2天仍反复发热,最高体温41.0℃,遂至我院住院进一步诊治。既往体健,否认家养牲畜接触史。入院查体:体温38.1℃,脉搏104次/分,呼吸21次/分,血压131/89 mmHg,神志清楚,全身浅表淋巴结未触及肿大。咽稍充血。双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音。心界无明显扩大。心率:104次/分,律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音,未闻及心包摩擦音。腹部平坦、无压痛、无反跳

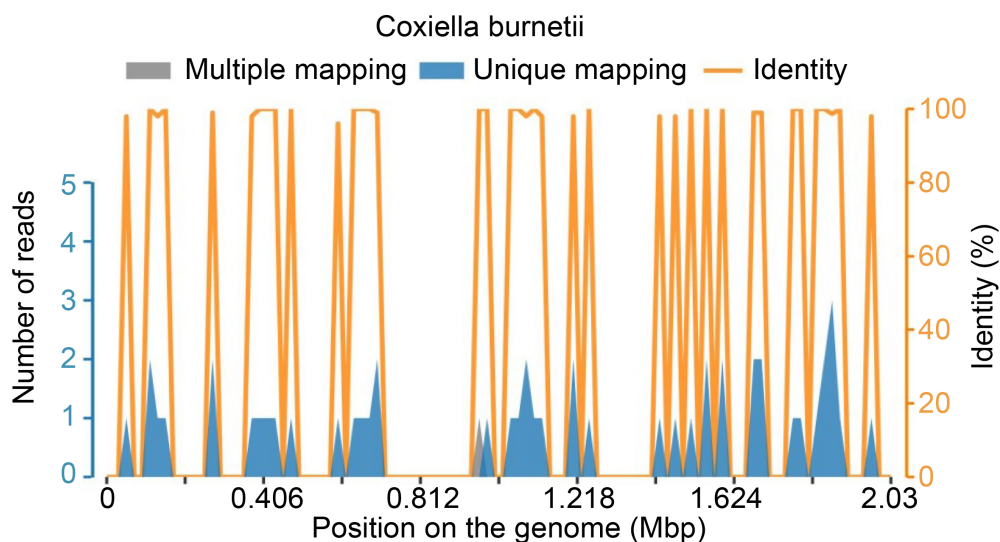
痛，肝脾未触及，肠鸣音正常，移动性浊音阴性，四肢活动自如，病理反射未引出。

入院后经验性予以“头孢哌酮钠舒巴坦钠 2 g 静脉滴注 Q12h + 美罗培南 1 g 静脉滴注 Q8h”抗感染治疗；患者外院血生化提示肝功能不全，予以“异甘草酸镁注射液 200 mg 静脉滴注 QD”；患者反复发热，入院后间断予以“物理降温、地塞米松磷酸钠注射液、双氯芬酸钠栓，等”退热处理。完善实验室检查：肝功能：天冬氨酸氨基转移酶 83 U/L，丙氨酸氨基转移酶 139 U/L；常规 C 反应蛋白 147.64 mg/L；血常规：白细胞 $9.55 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 77.2%，淋巴细胞百分比 14.0%；降钙素原 1.61 ng/ml；白介素 6: 68.67 pg/ml；单纯疱疹病毒 I/II 型抗体 IgM: 0.50 Index, 单纯疱疹病毒 I/II 型抗体 IgG: 0.50 Index, EB 病毒衣壳抗原 IgG: 97.7 U/ml, EB 病毒核抗原 IgG: 600.0 U/ml, EB 病毒早期抗原 IgG: 5.0 U/ml, EB 病毒衣壳抗原 IgM: 23.10 U/ml；空腹血糖 7.52 mmol/L；甘油三酯: 2.70 mmol/L；肌酶：乳酸脱氢酶: 350 U/L, α -羟丁酸脱氢酶 246 U/L；凝血功能：纤维蛋白原 6.96 g/L, D-2 聚体 1.69 ug/ml, 纤维蛋白降解物 8.92 ug/ml。肾功能、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、痰培养、肿瘤标记物、甲状腺功能、疟原虫、真菌葡聚糖、乙肝、丙肝、梅毒、HIV、结核分枝杆菌 DNA、人巨细胞病毒 DNA、肥大加外斐反应、结核感染 T 细胞检测、血管炎抗体检测、EB 病毒 DNA、血培养均无明显异常。完善头颅 CT、肺 CT、心脏彩超、全身体表淋巴结彩超均无异常。考虑患者院外已发热 10 余日，经经验性抗感染治疗效果不佳，2023 年 2 月 15 日入院后立即抽外周血外送“天津金匙医学检验实验室”通过宏基因组学二代测序技术 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 行感染病原体高通量测序，2023 年 2 月 17 日感染病原体高通量检测报告(mNGS DNA)提示：贝纳柯克斯体 49 条(图 1, 图 2)。

属			种	
物种名	序列数	相对丰度 (%)	物种名	序列数
考克斯氏体属 <i>Coxiella</i>	49	6.49	贝纳柯克斯体 <i>Coxiella burnetii</i>	49

Figure 1. Results of serum mNGS test

图 1. 患者血清学 mNGS 检测结果



*覆盖到基因组上的总长度为 2350 (bp)，覆盖度为 0.1156%，平均深度为 1.06X。*序列分布图：该部分仅呈现检出非重复特异性序列 ≥ 3 条的物种序列分布图。

Figure 2. *Coxiella burnetii* genomic coverage plots

图 2. 贝纳柯克斯体基因组覆盖图

考虑患者居住地为高山深谷地貌，森林覆盖率高，存在大量蜱虫，为 Q 热高发区，结合患者病史及感染病原体高通量检测结果，诊断为 Q 热。2023 年 2 月 17 日停头孢哌酮钠舒巴坦钠及美罗培南，改用多西环素 100 mg 口服 BID，莫西沙星注射液 0.4 g 静脉滴注 QD。2023 年 2 月 21 日复查凝血功能：纤维蛋白原 5.56 g/L，D-2 聚体：9.06u g/ml，纤维蛋白降解物 29.41 ug/ml；血常规： $12.33 \times 10^9/L$ ；肝功能：丙氨酸氨基转移酶 60 U/L；肌酶：乳酸脱氢酶 265 U/L， α -羟丁酸脱氢酶 183 U/L；降钙素原检测 0.456 ng/ml；患者血生化提示肝功能较前明显好转，D-2 聚体较前明显升高提示血液高凝状态，予以低分子肝素钙 4100AXaIU 皮下注射 QD；2023 年 2 月 24 日复查肝功能：丙氨酸氨基转移酶 74 U/L；常规 C 反应蛋白 48.7 mg/L；血常规：白细胞 $12.7 \times 10^9/L$ ；降钙素原检测 0.341 ng/ml；凝血功能：纤维蛋白原 6.15 g/L，D-2 聚体：11.02 ug/ml，纤维蛋白降解物 39.12 ug/ml；肾功能无异常；患者炎症指标较前下降，但仍反复发热。2023 年 2 月 25 日患者要求自动出院。出院后随访：2 月 26 日发热 2 次，最高 38.8℃；2 月 27 日发热 1 次为 38.6℃；2 月 28 日发热 1 次为 38.2℃；3 月 1 日发热 1 次为 38.5 摄氏度；3 月 3 日泸水市第一人民医院复查：肝功能：丙氨酸氨基转移酶 73 U/L，天冬氨酸氨基转移酶 58 U/L；超敏 C 反应蛋白：36 mg/L；血常规未见异常。3 月 5 日仍然发热(具体体温不详)，3 月 6 日改多西环素为用四环素 0.5 g 口服 Q6h，3 月 7 日后未再发热(未测体温)，停药。2023 年 3 月 17 日随访，患者无发热。

病例 2：患者廖某，男，63 岁，云南省丽江市永胜县人，农民。因“发热 11 天”于 2023 年 3 月 8 日入院。患者 11 天前无明显诱因开始出现发热感，未测体温，每日夜间约 22 点开始发热，伴寒战、头痛、盗汗，白天发热感可缓解，伴干咳，偶有黄色稀便，无咳痰、咯血、心悸，无恶心、呕吐，无腹痛、腹胀，无尿频、尿急、尿痛，无口腔溃疡、光过敏、脱发等，4 天前患者到永胜县人民医院住院治疗，完善检查提示白介素 6: 26.27 pg/ml；肝功能示：天冬氨酸氨基转移酶 81 U/L，丙氨酸氨基转移酶 104 U/L，碱性磷酸酶 178 U/L；具体诊断不详，经抗感染(具体不详)等对症处理后，患者仍反复发热，遂来我院就诊。既往体健，有家禽、牛羊接触史。入院查体：体温 36.4℃，脉搏 70 次/分，呼吸 19 次/分，血压 103/64 mmHg，全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音。心界无明显扩大。心率：70 次/分，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，未闻及心包摩擦音。腹部平坦，剑突下轻压痛，无反跳痛，肝脾未触及，肠鸣音正常，移动性浊音阴性。双下肢无水肿。入院后诊断为：感染性发热、肝功能不全；暂予以莫西沙星注射液 0.4 g 静脉滴注 QD 抗感染治疗；双环醇片 25 mg 口服 TID、水飞蓟宾胶囊 3 粒口服 TID、异甘草酸镁注射液 200 mg 静脉滴注 QD 改善肝功能；入院后完善实验室检查：D-2 聚体 >5000 ng/ml；单纯疱疹病毒 I/II 型抗体 IgM: 3.50 Index，单纯疱疹病毒 I/II 型抗体 IgG: 15.60 Index，EB 病毒衣壳抗原 IgG: 67.6 U/ml，EB 病毒核抗原 IgG: 122.0 U/ml，EB 病毒早期抗原 IgG: 5.0 U/ml，EB 病毒衣壳抗原 IgM: 160.0 U/ml；肝功能：丙氨酸氨基转移酶 141 U/L；天冬氨酸氨基转移酶 94 U/L，碱性磷酸酶 286 U/L；肌酶：乳酸脱氢酶 305 U/L， α -羟丁酸脱氢酶 213 U/L；降钙素原 0.492 ng/ml，白介素 6: 25.55 pg/ml；结核抗体、抗核抗体谱、血管炎抗体检测、尿常规、血培养、骨髓培养、骨髓涂片、免疫球蛋白、抗链 O、补体、血常规、肾功能、电解质、乙肝、丙肝、梅毒、HIV、结核感染 T 细胞、流感病毒核酸均无明显异常。肺 CT 提示：双下肺少许炎症；腹部 + 泌尿系彩超提示：酒精肝声像，脾大声像，右肾囊肿声像，前列腺增生声像；肺 CTA、心脏彩超、头 CT 均无明显异常。因未找到明确病原学证据，考虑患者发热原因不明，2023 年 3 月 14 日抽外周血外送“天津金匙医学检验实验室”通过宏基因组学二代测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)行感染病原体高通量测序，2023 年 3 月 15 日感染病原体高通量检测报告(mNGS DNA)提示：贝纳柯克斯体 1 条，人类疱疹病毒 4 型(EBV) 7 条。考虑患者为 Q 热合并 EB 病毒感染。2023 年 3 月 15 日予以加用四环素 0.5 g 口服 Q6h、更昔洛韦钠 0.375 静脉滴注 Q12h；2023 年 3 月 19 日复查肝功能：碱性磷酸酶 174 U/L；C 反应蛋白 19.17 mg/L；白

介素 6:27 pg/ml; 凝血功能: 纤维蛋白原 5.31 g/L, D-2 聚体 ug/ml, 纤维蛋白降解物 73.27 ug/ml; 血常规、肾功能、电解质、降钙素原均无明显异常。患者住院期间未再发热, 炎症指标、肝功能均较前明显好转, 于 2023 年 3 月 21 日出院。出院后建议继续四环素 0.5 g 口服 Q6h (共服用 14 天)。

3. 讨论

Q 热的病原体为贝纳柯克斯体, 主要通过呼吸道吸入体内感染人体, 极少量的贝纳柯克斯体即可导致明显感染症状[3]。本文中病例 2 患者以发热起病, 入院前经抗感染治疗后入院时已无发热, 入院后完善 EB 病毒抗原阳性且血标本 mNGS 报告提示人类疱疹病毒 4 型(EBV) 7 条, 诊断为 EB 病毒感染。鉴于急性 Q 热具有自限性[4], 血标本 mNGS 报告提示贝纳柯克斯体仅为 1 条可能与病情较轻有关。虽然其贝纳柯克斯体序列数少, 但因其为人体非定植微生物, 且为罕见病原体, 为避免漏诊延误治疗导致其发展为慢性 Q 热, 我们仍将其诊断为急性 Q 热合并 EB 病毒感染并予以四环素及更昔洛韦钠联合治疗。

Raoult D 等[2]的研究表明急性 Q 热主要表现为发热、头痛、全身乏力、酸痛、咳嗽等流感样症状。Million M 等[5]研究发现重症 Q 热可伴发肺炎、心脏损害、肝损害等, 常规病原学培养阴性, 临床表现缺乏特异性; 本研究的 2 例经 mNGS 检测诊断的急性 Q 热均出现发热、头痛、咳嗽、肝酶学异常, 其中病例 1 痰培养、血培养及病例 2 血培养、骨髓培养均为阴性, 与既往文献报道一致[2] [5]; 本研究的 2 例患者均为男性, 提示男性患者发病率高于女性患者。既往研究指出感染贝纳柯克斯体后出现症状的男性是女性的 2.5~5.0 倍, 且男性是人体感染贝纳柯克斯体后出现症状的独立危险因素[6]。本研究的 2 例患者病程中均早期出现降钙素原升高, 病程后期降钙素原均下降或正常, 提示降钙素原可作为病情转归的预测指标之一。本研究的 2 例患者均全程出现 D-二聚体升高; D-二聚体是凝血功能紊乱的早期敏感指标[7]。张艳等[8]研究表明, D-二聚体参与了炎症发生、发展的全过程, 且可作为病情转归的重要预测指标之一。有文献报道 Q 热患者常伴有肝大和肝酶升高, 部分可出现胆汁淤积性黄疸及非结石性胆囊炎[9]。本研究中 2 例 Q 热患者病初均出现肝酶升高, 而伴随 Q 热病情的好转, 肝酶亦逐渐恢复。提示肝酶的变化亦可作为病情转归的预测指标之一。

Q 热的病原体为贝纳柯克斯体, 主要传染源为被感染的家养反刍类动物[6], 蜱虫是其主要传播媒介[1], 人类与家养反刍类动物直接接触是 Q 热感染的高危因素, Q 热暴发多发生在牧区、屠宰场及肉类加工厂[6] [10]。贝纳柯克斯体主要存在于被感染动物的大小便、羊水等排泄物中, 可在自然环境中生存数年, 亦可形成气溶胶随风力播散距离达 30 公里以上[11] [12] [13]。有研究在健康成年家猫、家犬体内分离出贝纳柯克斯体[14] [15], 作为常见的家养宠物, 猫和狗均被认为是贝纳柯克斯体传播的重要宿主[16] [17], 可能与人类慢性 Q 热感染有关[15]。此外, 野生动物也是贝纳柯克斯体重要的储存宿主[1]。有研究表明某些野生动物是维持贝纳柯克斯体在自然界持续存在的真正宿主[18] [19]。其中啮齿类动物中贝纳柯克斯体的血清学阳性率高[20] [21]。野生蹄类动物、兔形目动物、野生猫科、犬科动物、鸟类及海洋哺乳动物体内也有贝纳柯克斯体的存在[14] [22] [23]。研究表明, 人类和野生动物栖息地的重叠是人类 Q 热感染的高危因素[24]。我国西南地区森林繁茂, 野生动物资源丰富, 人类活动空间与野生动物栖息地存在大量交叉, 且伴随人民生活水平的提高, 家养宠物增多, Q 热发病率也许将逐渐升高。本文中 2 例患者均生活在云南西部地区, 其中病例 1 患者为公务员, 否认家禽、牛羊、猫、狗等家牲畜、宠物接触史, 患者不明原因发热, 经 mNGS 诊断为 Q 热, 不排除其活动空间与野生动物栖息地存在交叉后感染贝纳柯克斯体有关。

贝纳柯克斯体为胞内复制的革兰阴性菌, 无法在常规培养中生长, 再加上 Q 热的实验室检查及影像学检查均无特异性, 给临床诊疗带来极大困难, 也是造成临床漏诊率高的主要原因。目前 Q 热的诊断主要依靠实验室检测, 主流技术包括血清学抗体检测、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)、免

疫组织化学检测等。血清学抗体检测阳性率一般出现在发病第 5~10 天,不适用于疾病早期诊断,且由于发病早期抗生素的使用及免疫功能低下的影响,血清学抗体检测可能出现假阴性[25] [26]。PCR 及免疫组织化学检测的特异性和灵敏度均较高,但由于操作复杂且对技术和设备有较高要求[27],PCR 及免疫组织化学检测尚未在基层医院普遍开展。血清学抗体检测、PCR 技术、免疫组织化学检测均需临床医师预判可疑病原体,从而有针对性地进行检测,需一定的临床经验及知识储备;相对而言,宏基因组二代测序(mNGS)通过对样本内 DNA 或 RNA 进行高通量随机测序,覆盖更全面的病原体种类,可获取整个检测样品内全部基因组信息,相对于血清学抗体检测、PCR、免疫组化等检测而言,mNGS 无需假设特定引物,在不明原因感染的疾病早期即可提供病原学依据[28] [29],为疾病的早诊断、早治疗赢得时间。mNGS 检测技术优越性突出,但由于 mNGS 检测费用昂贵,检测结果需临床医师进一步判断定植菌、致病菌及标本污染。因此 mNGS 尚不能作为临床常规病原学检测手段[30]。笔者单位在送检标本行 mNGS 检测后短短两个月已诊断 2 例急性 Q 热,提示 Q 热实际发病率可能并不低。笔者认为对于尚未开展上诉 Q 热病原体检测技术的医院,在不明原因感染的治疗过程中如常规经验性抗感染治疗效果不佳时可试用四环素类抗生素抗贝纳柯克斯体治疗。急性 Q 热治疗不难,《ABX 指南——感染性疾病的诊断与治疗》及《桑福德抗微生物治疗指南》指出四环素类、氯霉素、红霉素、罗红霉素、喹诺酮类药物均可用于治疗 Q 热。

总之,贝纳柯克斯体人群普遍易感,我国地域辽阔,西南地区森林覆盖率高,人类与野生动物栖息地高度重叠,考虑我国 Q 热发病率低原因可能是因为相关检测技术在基层医院未普及。Q 热临床表现及影像学检查均无特异性,降钙素原、D-二聚体、肝酶学变化对病情转归有一定的提示意义;mNGS 技术在不明原因感染性疾病中可早期提供病原学证据并指导治疗。由于贝纳柯克斯体检测技术的限制,在不明原因感染的治疗过程中如常规经验性抗感染效果不佳时可试用四环素类抗生素治疗,避免急性 Q 热进展为慢性 Q 热。

基金项目

大理大学第一附属医院科学研究基金项目(DFYGR003)。云南省传染病临床医学分中心项目;云南省教育厅感染性疾病重点实验室。

参考文献

- [1] España, P.P., Uranga, A., Cillóniz, C. and Torres, A. (2020) Q Fever (*Coxiella burnetii*). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **41**, 509-521. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710594>
- [2] Raoult, D., Marrie, T. and Mege, J. (2005) Natural History and Pathophysiology of Q Fever. *The Lancet Infectious Diseases*, **5**, 219-226. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70052-9)
- [3] 熊小路, 焦俊, 温博海. 加强我国 Q 热的防控[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2020, 27(4): 258-263.
- [4] Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., et al. (2017) From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: A Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews*, **30**, 115-190. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16>
- [5] Million, M. and Raoult, D. (2015) Recent Advances in the Study of Q Fever Epidemiology, Diagnosis and Management. *Journal of Infection*, **71**, S2-S9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.024>
- [6] Škultéty, L. (2020) Q Fever and Prevention. *Epidemiology, Microbiology, Immunology*, **69**, 87-94.
- [7] Wasko, M.K., Struminski, M., Bobecka-Wesolowska, K. and Kowalczewski, J. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Shows Faster Changing Kinetics than C-Reactive Protein after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Translation*, **10**, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2017.05.008>
- [8] 张艳, 寿松涛. 血浆 D-二聚体联合降钙素原检测对脓毒症患者危险分层及预后判断的价值[J]. 山东医药, 2015(24): 92-93.
- [9] Alende-Castro, V., Macía-Rodríguez, C., Novo-Veleiro, I., et al. (2018) Q Fever in Spain: Description of a New Series, and Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **12**, e0006338.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006338>
- [10] Lencastre Monteiro, R., Nascimento, R., Diogo, J., Bernardino, R. and Leão, R.N. (2021) Q Fever: An Emerging Reality in Portugal. *Cureus*, **13**, e19018. <https://doi.org/10.7759/cureus.19018>
- [11] Opsteegh, M., Hogerwerf, L., Nooijen, S., et al. (2012) Experimental Inoculation of Male Rats with *Coxiella burnetii*: Successful Infection but No Transmission to Cage Mates. *Applied and Environmental Microbiology*, **78**, 5661-5665. <https://doi.org/10.1128/AEM.01169-12>
- [12] Candela, M.G., Caballol, A. and Atance, P.M. (2017) Wide Exposure to *Coxiella burnetii* in Ruminant and Feline Species Living in a Natural Environment: Zoonoses in a Human-Livestock-Wildlife Interface. *Epidemiology & Infection*, **145**, 478-481. <https://doi.org/10.1017/S0950268816002454>
- [13] Tissot-Dupont, H., Amadei, M.A., Nezri, M. and Raoult, D. (2004) Wind in November, Q Fever in December. *Emerging Infectious Diseases*, **10**, 1264-1269. <https://doi.org/10.3201/eid1007.030724>
- [14] Meredith, A.L., Cleaveland, S.C., Denwood, M.J., Brown, J.K. and Shaw, D.J. (2015) *Coxiella burnetii* (Q-Fever) Seroprevalence in Prey and Predators in the United Kingdom: Evaluation of Infection in Wild Rodents, Foxes and Domestic Cats Using a Modified ELISA. *Transboundary and Emerging Diseases*, **62**, 639-649. <https://doi.org/10.1111/tbed.12211>
- [15] Chitanga, S., Simulundu, E., Simuunza, M.C., et al. (2018) First Molecular Detection and Genetic Characterization of *Coxiella burnetii* in Zambian Dogs and Rodents. *Parasites & Vectors*, **11**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2629-7>
- [16] Shapiro, A.J., Norris, J.M., Bosward, K.L. and Heller, J. (2017) Q Fever (*Coxiella burnetii*) Knowledge and Attitudes of Australian Cat Breeders and Their Husbandry Practices. *Zoonoses Public Health*, **64**, 252-261. <https://doi.org/10.1111/zph.12305>
- [17] Ahmadinezhad, M., Mounesan, L., Doostiirani, A. and Behzadi, M.Y. (2022) The Prevalence of Q Fever in the Eastern Mediterranean Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology and Health*, **442**, e2022097. <https://doi.org/10.4178/epih.e2022097>
- [18] González-Barrio, D., Hagen, F., Tilburg, J.J. and Ruiz-Fons F., (2016) *Coxiella burnetii* Genotypes in Iberian Wildlife. *Microbial Ecology*, **72**, 890-897. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0786-9>
- [19] Psaroulaki, A., Chochlakis, D., Angelakis, E., Ioannou, I. and Tselentis, Y. (2014) *Coxiella burnetii* in Wildlife and Ticks in an Endemic Area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **108**, 625-631. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru134>
- [20] Foronda, P., Plata-Luis, J., Del Castillo-Figueroa, B., et al. (2015) Serological Survey of Antibodies to *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* in Rodents in North-Western African Islands (Canary Islands and Cape Verde). *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, **82**, e1-e4. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v82i1.899>
- [21] Gregory, A.E., Van Schaik, E.J., Russell-Lodrigue, K.E., Fratzke, A.P. and Samuel, J.E. (2019) *Coxiella burnetii* Intra-tracheal Aerosol Infection Model in Mice, Guinea Pigs, and Nonhuman Primates. *Infection and Immunity*, **87**. <https://doi.org/10.1128/IAI.00178-19>
- [22] Pascucci, I., Di Domenico, M., Dall'acqua, F., Sozio, G. and Cammà, C. (2015) Detection of Lyme Disease and Q Fever Agents in Wild Rodents in Central Italy. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, **15**, 404-411. <https://doi.org/10.1089/vbz.2015.1807>
- [23] Varela-Castro, L., Zuddas, C., Ortega, N., et al. (2018) On the Possible Role of Ticks in the Eco-Epidemiology of *Coxiella burnetii* in a Mediterranean Ecosystem. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, **9**, 687-694. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.014>
- [24] Rozental, T., Ferreira, M.S., Guterres, A., et al. (2017) Zoonotic Pathogens in Atlantic Forest Wild Rodents in Brazil: *Bartonella* and *Coxiella* Infections. *Acta Tropica*, **168**, 64-73. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.01.003>
- [25] 刘怡芳, 张颖. Q 热、埃立克体病的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(6): 864-867.
- [26] 侯婕, 李园园, 胡成平, 等. 二代测序协助诊断恙虫病立克次体肺炎一例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 546-548.
- [27] 杨丽, 毕振旺, 赵仲堂. 恙虫病诊断技术及其新进展[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(2): 124-128.
- [28] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 151-155.
- [29] Zhang, J., Hao, Y., Wang, Z. and Yang, Q.W. (2022) Diagnosis of *Coxiella burnetii* Infection via Metagenomic Next-Generation Sequencing: A Case Report. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 373. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07309-2>
- [30] 戴媛媛, 马筱玲. 宏基因组二代测序技术在临床病原学诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(1): 1-5.