

[文章编号] 1007-0893(2023)15-0083-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.15.026

# 肺诺卡菌病 24 例临床分析

黄盈敏 盛小军

(广州市第一人民医院, 广东 广州 511450)

**[摘要]** 目的: 分析肺诺卡菌病的临床特征。方法: 收集 2015 年 1 月至 2022 年 12 月在广州市第一人民医院确诊的 24 例肺诺卡菌病患者的临床资料, 从临床症状、体征、影像学、病原学等方面进行分析。结果: 本研究肺诺卡菌病患者的年龄为 12~90 岁, 中位数为 67 岁, 男女比例为 1:2, 均合并基础疾病, 包括支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、高血压、糖尿病等。临床症状包括咳嗽、咳痰、咳血、气促、发热等。胸部计算机断层扫描 (CT) 表现主要有支气管扩张、斑片状影、团块影、条索状、结节影、胸膜增厚、胸腔积液、纵隔淋巴结肿大。分离出的诺卡菌种类包括圣乔治教堂诺卡菌、豚鼠耳炎诺卡菌、脓肿诺卡菌、皮疽诺卡菌和星形诺卡菌等。5 例同时检出其他病原体。主要采用以磺胺甲恶唑为基础的联合治疗, 18 例患者好转出院。结论: 肺诺卡菌病诊断依赖病原学检查, 治疗依赖于足疗程, 有针对性的抗感染治疗一般预后良好。

**[关键词]** 肺诺卡菌病; 诺卡菌; 临床特征分析**[中图分类号]** R 519.1 **[文献标识码]** B

诺卡菌是革兰阳性需氧菌, 通常存在于土壤、水域或空气中, 主要通过呼吸道吸入或者皮肤伤口接触, 引起肺炎、皮肤软组织感染等, 免疫力低下者可引起播散性感染, 包括菌血症、脑脓肿等<sup>[1]</sup>。肺诺卡菌病是最常见的感染类型。肺诺卡菌病由于临床表现和影像学缺乏特异性, 且诺卡菌生长缓慢, 容易出现漏诊、误诊<sup>[2]</sup>。近年来, 诺卡菌的检出有增加趋势, 而临床对其诊断和治疗还缺乏广泛认识。因此, 本研究分析肺诺卡菌病患者的临床资料, 总结经验, 为肺诺卡菌病的诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2022 年 12 月在广州市第一人民医院确诊的 24 例肺诺卡菌病患者的临床资料。患者中, 男性 8 例, 女性 16 例; 年龄 12~90 岁, 年龄中位数为 67 岁, 其中 18 岁以下 1 例, 18~44 岁 1 例, 45~59 岁 4 例, 60 岁以上 18 例。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 经组织样本如痰液、肺泡灌洗液培养出诺卡菌; (2) 具有诺卡菌肺炎相关的临床症状和/或影像学表现。

1.2.2 排除标准 (1) 真菌或其他细菌感染; (2) 合并肺结核、肺动脉高压、肺肿瘤湿肺、气胸等;

(3) 合并心脏、肝肾等重大器官功能不全; (4) 合并骨骼肌疾病、骨关节疾病及骨质疏松者; (5) 意识不清、言交流障碍、老年痴呆、精神障碍者。

### 1.2 方法

1.2.1 菌株培养鉴定方法 标本接种于哥伦比亚血平板和嗜血杆菌巧克力平板, 二氧化碳温箱 35℃ 培养 72 h, 如平板上长出“咬琼脂”, 菌落表面有褶皱的菌落, 涂片为革兰染色阳性或阴阳不定的杆菌, 菌丝呈 90° 分枝角, 部分串珠样, 弱抗酸染色阳性, 即可确定为诺卡菌属。采用基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪 (matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectroscope, MALDI-TOFMS) 对菌种进行鉴定。

1.2.2 资料收集 检索广州市第一人民医院的病历系统, 按照纳入与排除标准筛选并收集肺诺卡菌病患者的临床资料, 包括性别、年龄、基础疾病、临床症状和体征、影像学表现、病原学检查、实验室检查、治疗及转归等, 对资料进行分析。

## 2 结果

### 2.1 基础疾病

24 例患者均合并基础疾病, 其中 18 例有肺部基础疾病, 包括 13 例支气管扩张, 4 例慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 1 例肺癌, 9 例

**[收稿日期]** 2023-06-25**[基金项目]** 广州市卫生健康科技项目 (20221A01001)**[作者简介]** 黄盈敏, 女, 主管技师, 主要研究方向是细菌耐药机制及病原学诊断。

陈旧性肺结核。13例合并高血压,5例合并糖尿病,2例合并脑梗。3例合并血液系统疾病,包括再生障碍性贫血并骨髓移植术后,血友病和溶血性贫血各1例。2例合并肾脏疾病,1例合并肝脏疾病。其中14例合并2种及以上基础疾病。其中有3例患者有自身免疫性疾病,长期使用激素。

## 2.2 临床症状和体征

临床症状主要包括咳嗽、咳痰、咳血、气促、胸痛、发热等。其中24例均有咳嗽咳痰(13例咳黄脓痰,11例咳白黏痰),10例有气促,9例有咳血,8例有发热(3例高热,2例中热,3例低热),1例有胸痛。15例有湿啰音,3例有干湿啰音。

## 2.3 影像学表现

24例均行胸部计算机断层扫描(computer tomography, CT)检查,影像表现有支气管扩张(15例)、斑片状影(20例)、团块影(14例)、条索状(14例)、结节影(14例)、实变(3例)、空洞(3例)、间质渗出(2例)、胸膜增厚(11例)、胸腔积液(8例)、纵隔淋巴结肿大(11例)、肺门淋巴结肿大(2例)。

## 2.4 病原学检查

24例患者均经临床标本培养确诊(痰20例,肺泡灌洗液11例,痰和肺泡灌洗液同时检出7例),4例同时经高通量测序技术(next generation sequencing, NGS)确诊。培养时间中位数为4.5 d。其中3例从痰涂片革兰染色中发现细长,呈直角分枝,常见串珠状或颗粒状的阳性杆菌,2例在结核培养中发现。由于条件限制,24例患者培养出的诺卡菌只有14株鉴定到种,其中圣乔治教堂诺卡菌4例,豚鼠耳炎诺卡菌、脓肿诺卡菌、皮疽诺卡菌、星形诺卡菌各2例,脓液诺卡菌、新星诺卡菌各1例。其中5例痰或肺泡灌洗液同时检测到其他病原菌:曲霉菌1例,念珠菌1例,同时检测到曲霉菌、念珠菌、耶氏肺孢子虫1例;同时检测到念珠菌和巨细胞病毒1例;同时检测到烟曲霉、巨细胞病毒1例。

## 2.5 实验室检查

24例患者中,9例白细胞计数升高( $> 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ),其中3例 $> 20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。17例中性粒比值升高( $> 70\%$ )。15例降钙素原(procalcitonin, PCT)升高( $> 0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),其中8例 $> 0.25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,5例 $> 0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。20例检测了C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),其中14例升高( $> 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),7例 $> 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,4例 $> 100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。22例白蛋白降低。

## 2.6 治疗与转归

其中12例采用以磺胺甲恶唑为基础的联合治疗,其中3例为三药联合治疗,包括联合亚胺培南+西他沙星、头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星、左氧氟沙星+利奈唑胺各

1例;9例为两药联合治疗,包括联合亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星、莫西沙星或多西环素。6例采用 $\beta$ -内酰胺类联合喹诺酮类(头孢曲松他唑巴坦联合左氧氟沙星、哌拉西林舒巴坦联合莫西沙星各2例,头孢哌酮舒巴坦联合左氧氟沙星和头孢噻肟联合莫西沙星各1例),2例采用阿奇霉素联合 $\beta$ -内酰胺类(包括联合头孢哌酮舒巴坦或哌拉西林舒巴坦各1例),1例采用亚胺培南联合阿米卡星。3例单药治疗(头孢哌酮舒巴坦2例,头孢曲松他唑巴坦1例)。18例好转出院(其中1例反复治疗6个月治愈),1例无好转自动出院,4例病情恶化自动出院,1例死亡。

## 3 讨论

诺卡菌属于放线菌目下的诺卡菌科,生长缓慢,容易被其他细菌掩盖,导致诺卡菌的检出率远远低于实际情况。在本研究中,诺卡菌检验时间中位数为4.5 d,其中有1例在痰细菌培养中未发现,而在结核杆菌培养26 d才检出,时间较长。诺卡菌革兰染色可见典型的分枝菌丝,菌丝呈 $90^\circ$ 分枝角具有诊断意义。因此,在痰涂片革兰染色中要留意是否有此类特征性的阳性杆菌,如若发现则进行弱抗酸染色,阳性则基本确定为诺卡菌,缩短确诊时间。然后在培养中多加留意,延长培养时间,以利于诺卡菌的检出。本研究中,在结核培养中发现2株诺卡菌,说明部分诺卡菌可抵抗4%氢氧化钠溶液的消化作用。而李术惠等<sup>[3]</sup>的研究中,星形诺卡菌在4%氢氧化钠溶液的消化后在血平板和L-J培养基中不生长,在N-乙酰-L-半胱氨酸-氢氧化钠处理液消化后可生长。沈晖等<sup>[4]</sup>的研究中,痰或支气管肺泡灌洗液在经N-乙酰-L-半胱氨酸-氢氧化钠处理液消化后注入分枝杆菌培养瓶,在Bact/ALERT 3D全自动分枝杆菌培养系统中可培养出多种诺卡菌。因此,利用消化液来消除杂菌以增加诺卡菌检出率的培养方法值得进一步研究。而目前在结核培养中,除了要留意抗酸菌,还要留意是否有诺卡菌,以发现常规培养中漏检的诺卡菌。由于NGS在感染性疾病的广泛应用,大大缩短了诊断的时间窗,有条件的患者可以选择以便于早期诊断和治疗。

在本研究中,女性患者多于男性,45岁以上的患者占比为91.7%,年龄中位数为67岁,与陈莹等<sup>[5]</sup>的研究相似。本研究24例患者均有基础疾病,其中14例合并2种及以上基础疾病。既往多数研究认为,诺卡菌病常发生于免疫缺陷的患者,如自身免疫性疾病、器官移植、恶性肿瘤、艾滋病患者等<sup>[6-7]</sup>。而近年来,越来越多的研究证实肺诺卡菌病会发生在免疫功能正常的患者,主要是有肺部基础疾病患者,如支气管扩张、COPD患者<sup>[8-10]</sup>。本研究中,3例患者有自身免疫性疾病,长期

使用激素, 而 18 例有肺部基础疾病, 主要是支气管扩张和 COPD 患者, 可能与该类患者支气管管壁结构破坏导致屏障受损有关。还有 2 例患者免疫功能正常, 也无肺基础疾病, 但是合并其他基础疾病如高血压、糖尿病等。

肺诺卡菌患者的临床表现无特异性。本研究中, 24 例患者均有咳嗽、咳痰, 痰可为黄脓痰, 也可为白黏痰。部分表现为气促、咯血、发热, 发热可为低热或者中高热。肺诺卡菌病 CT 表现复杂多样化, 本研究中, 胸部 CT 表现多见斑片状影、支气管扩张、团块影、结节影、条索状, 部分出现胸膜增厚、纵隔淋巴结肿大、胸腔积液, 与唐癸丹等<sup>[11]</sup>的研究相似。少部分患者出现空洞、实变、间质渗出或肺门淋巴结肿大。由于肺诺卡菌病临床症状及 CT 表现均无特殊性, 容易与丝状真菌(如曲霉病、毛霉病)或分枝杆菌感染等其他疾病混淆, 因此, 确定病原体非常重要。本研究中有 37.5% 的患者既往有肺结核病史。如果既往感染了结核分枝杆菌且留下肺部结构改变, 更容易误以为是结核杆菌感染复发。因此, 在经验性抗结核治疗无效时应考虑是否有诺卡菌感染。肺诺卡菌病可合并感染其他病原体, 在本研究中, 以真菌感染多见, 如曲霉菌、念珠菌感染, 在免疫缺陷的患者中, 还可合并感染巨细胞病毒以及耶氏肺孢子虫。

由于缺乏前瞻性研究, 诺卡菌病的最佳经验治疗缺乏共识。目前临床最常用的是磺胺或者磺胺联合其他药物。对于磺胺耐药或者不良反应严重的, 可选择的其他药物还有阿米卡星、利奈唑胺、亚胺培南、第三代头孢菌素、米诺环素、氟喹诺酮类、阿莫西林克拉维酸、克拉霉素等。在本研究中, 12 例患者采用以磺胺甲噁唑为基础的联合治疗, 9 例采用其他药物联合治疗, 3 例单用  $\beta$ -内酰胺类。经过抗感染治疗, 大部分患者经抗感染病情好转或痊愈。5 例死亡或恶化的患者中, 3 例是使用激素的免疫抑制患者, 2 例是合并多种基础疾病的患者。其中有 1 例患者使用头孢哌酮舒巴坦 10 d 后症状仍无明显改善, 可能是由于部分诺卡菌对三代头孢菌素耐药, 提示诺卡菌的治疗要根据药敏试验个体化治疗, 而根据文献报道, 诺卡菌对磺胺类、利奈唑胺、阿米卡星仍保持较高的敏感性<sup>[12-13]</sup>, 没有条件做药敏的医院可以经验性选择这些抗菌药物治疗。有 1 例患者反复发作, 治疗时间长达半年, 提示诺卡菌的治疗要足疗程, 免疫正常的患者疗程 3 个月, 免疫缺陷的患者疗程 6 个月。且要定期复查痰培养、胸片以监测治疗效果。

综上所述, 肺诺卡菌病常发生在有肺部基础疾病或免疫缺陷的患者, 其临床表现和影像学无特异性, 诊断依赖早期病原学检查。肺诺卡菌病的治疗依赖于足疗程, 有针对性的抗感染治疗一般预后良好。

#### [参考文献]

- [1] 孙姜, 杨建科, 郭桂英, 等. 1 例盖尔森基兴诺卡菌血流感染病原学诊断报告 [J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36 (1): 80-83.
- [2] 莫敬. 1 例皮肤诺卡菌病患者的护理体会 [J]. 中西医结合护理(中文), 2019, 5 (8): 194-195.
- [3] 李术惠, 王晓燕, 曲本祥, 等. 其他微生物及酸碱处理对诺卡菌分离培养的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34 (6): 706-707.
- [4] 沈晖, 郭靖敏, 宁兴旺, 等. 分枝杆菌培养系统分离诺卡菌的应用分析 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38 (6): 437-439.
- [5] 陈莹, 贾艳增, 时东彦, 等. 河北地区多中心临床分离诺卡菌菌种分布 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38 (10): 790-792.
- [6] PALOMBA E, LIPAROTI A, TONIZZO A, et al. Nocardia Infections in the Immunocompromised Host: A Case Series and Literature Review [J]. Microorganisms, 2022, 10 (6): 1120-1130.
- [7] WILSON J W. Nocardiosis: Updates and clinical overview [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87 (4): 403-407.
- [8] 李丹, 徐毅, 魏未. 检验科与临床沟通诊断诺卡菌病 2 例分析 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15 (7): 1055-1056.
- [9] 韩云港, 韩俊垒, 陈会会, 等. 42 例肺诺卡菌病患者的临床特征及其病原菌耐药性 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21 (7): 668-674.
- [10] 武文明, 崔巧珍, 时东彦, 等. 39 株诺卡菌的临床疾病特点及药敏结果分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47 (12): 1326-1330.
- [11] 唐癸丹, 黄丹, 吴东, 等. 29 例肺诺卡菌病的临床特征分析 [J]. 广东医科大学学报, 2021, 39 (4): 399-402.
- [12] WANG H, ZHU Y, CUI Q Z, et al. Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of the Nocardia Species in China, 2009 to 2021 [J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10 (2): e0156021.
- [13] WEI M, XU X M, YANG J X, et al. mLSA phylogeny and antimicrobial susceptibility of clinical Nocardia isolates: a multicenter retrospective study in China [J]. BMC Microbiology, 2021 (12): 342-352.