

皮疽诺卡菌肺部感染3例并文献复习

徐晨晨¹ 俞昌赫² (通讯作者)

(1.延边大学 吉林延吉 222401; 2.延边大学附属医院(延边医院) 吉林延吉 133000)

【摘要】目的 探讨诺卡氏菌感染的诊断、临床表现以及诊疗方案。方法 总结和分析3例具有完整临床资料的肺部诺卡菌感染的临床特征以及诊疗进行分析和总结,并检索相关文献并进行文献复习。结果 1例患者为免疫力低下及合并慢性支气管炎、支气管扩张患者,1例为既往体健的免疫功能正常患者、1例为合并慢性糖尿病患者,临床表现均为咳嗽、咳黄痰、呼吸急促。结论 诺卡氏菌属于肺部感染的重要病原菌,且我国报道病例较少。诺卡氏菌感染在临床表现上无明显特异性,易被漏诊、死亡率高。故将我院发现3例诺卡菌感染病例报道如下。

【关键词】诺卡氏菌;皮疽诺卡菌;肺部感染;复方磺胺甲恶唑

Three cases of pulmonary infection caused by *Candida albicans* and literature review

Xu Chenchen¹ Yu Changhe² (corresponding author)

(1.Yanbian University Yanji Jilin 222401; 2. Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital) Yanji Jilin 133000)

[Abstract] Objective To explore the diagnosis, clinical manifestations and treatment plans of *Nocardia* infection. Methods The clinical characteristics, diagnosis and treatment of 3 cases of pulmonary *Nocardia* infection with complete clinical data were summarized and analyzed. Relevant literature was retrieved and reviewed. Results One patient with low immunity and combined chronic bronchitis and bronchiectasis, one was a previously healthy patient with normal immune function, and one was a patient combined with chronic diabetes. The clinical manifestations of all were cough, expectoration of yellow phlegm, and shortness of breath. Conclusion *Nocardia* is an important pathogenic bacterium for pulmonary infection, and there are relatively few reported cases in China. *Nocardia* infection has no obvious specificity in clinical manifestations, and is prone to missed diagnosis and has a high mortality rate. Therefore, the three cases of *Nocardia* infection discovered in our hospital are reported as follows.

[Key words] *Nocardia*; *Nocardia farcinica*; Pulmonary infection; TMP-SMX

例1.病例资料

1.1 临床病史

患者男性,67岁,于2024.12.31入住我院呼吸内科。患者自诉从2024.12.13日开始出现咳嗽,咳痰,量多呈脓黄痰,为进一步以诊治为目的入住我科。既往肾结石10年余,当地医院给予口服药物(具体用药不祥)。痛风病史10年余,发作时口服秋水仙碱(具体剂量不祥)。50年前结核病史,经规范治疗1年后治愈。

1.2 体征

体温36.5℃,脉搏112次/分钟,呼吸17次/分钟,血压103/69 mmHg,右肺可闻及少许干湿啰音。初步诊断为“1.重症肺炎 2.支气管扩张伴感染”

1.3 实验室检查

入院血气分析:(FIO₂ 21%) PH7.39, PO₂ 59mmHg, PCO₂43mmHg, K⁺3.2mmol/L, NA⁺132mmol/l, GLU1.4mmol/L, Lac1.5mmol/L, HCO₃⁻26.0mmol/l, SO₂90%. 降钙素原1.25ng/ml, C反应蛋白>200.00mg/L, 超敏C反应蛋白>5.00mg/L, 血清淀粉样蛋白A>300mg/L, 白介素-61812.0pg/mL;临检血液:白细胞24.33x10⁹/L.血小板383x10⁹/L,中性粒细胞百分比92.9%,中性粒细胞计数22.61x10⁹/L,生化:碱性磷酸酶283U/L,γ-谷氨酰转肽酶145U/L,直接胆红素16.6umol/L,总胆汁酸12.3umol/L,尿素氮11.6mmol/L,肌酐212umol/L,尿酸584.0umol/L;出凝血时间测定:纤维蛋白原定量(FBG)8.38g/L, D-二聚体测定3.35ug/ml;免疫:乙肝表面抗体48.800mIU/ml;临检尿液:尿比重1.030;其他未见明显异常。

1.4 影像学检查

延吉市市医院胸部 CT (2024-12-29) 示: 肺气肿、慢性支气管炎、双肺多发支气管扩张合并肺内感染。双肺多发结节影, 考虑炎性病变。右侧胸腔少量积液。心电图: 窦性心律, 左室高电压, 大致正常心电图。心脏彩超: EF57%, 三尖瓣少许流, 肺动脉高压(轻度)。双肾输尿管膀胱前列腺彩超: 待查双肾结石(多发) 双肾囊肿、膀胱壁欠光滑, 前列腺增生伴钙化斑、前列腺囊肿。

1.5 细菌学检查

2025.1.2 行纤维支气管镜检查: 气管左右主支气管及双侧肺叶。段支气管可见大量脓痰及痰栓, 未见新生物。右侧中叶内侧段进行肺泡灌洗及刷检送检肺泡灌洗液病原学及 tNGS。本院尚未开展, 送至外院后结果回报检出: 皮疽诺卡菌 序列数 9230。检测方法学介绍: 本检测项目基于超多靶向扩增和高通量测序技术, 可一次性对样本中病原体核酸进行靶向检测, 本检测基于 MGI 高通量测序平台, 可检测范围包括 77 种细菌, 46 种真菌, 17 种 DNA 病毒、54 种 RNA 病毒, 31 种特殊病原体, 6 种寄生虫, 6 类耐药基因。此外, 本检测项目在实验过程中引入了分子内标, 结合自研 tNGS 定量算法, 可在检测病原的同时对病原载量进行半定量分析。

1.6 治疗经过

因为诺卡菌属罕见菌落, 我院未开展检测出诺卡菌的方法, 所以科室收到的只有菌名, 并无药敏试验结果。根据 CLSI 标准, 国内外文献报道大多使用复方磺胺甲恶唑联合各种抗生素治疗, 对复方磺胺类药物耐药患者, 可选用利奈唑胺, 据文献报道, 利奈唑胺对所有诺卡菌都敏感。故给予患者复方磺胺甲恶唑片(磺胺甲恶唑 0.4g 甲氧苄啶 80mg) 一日 2 次, 一次两片联合亚胺培南 0.5g 静脉滴注, q8。入院临时给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4g 联合乳酸环丙沙星注射液 0.2g 静脉滴注 q12, 持续 5 天, 患者症状缓解不明显。检出“皮疽诺卡菌”后, 更换抗生素亚胺培南 0.5g 静脉滴注, q8。复方磺胺甲恶唑片(磺胺甲恶唑 0.4g 甲氧苄啶 80mg) 一日 2 次, 一周后患者症状缓解后出院, 嘱患者出院后继续口服复方磺胺甲恶唑片。(2025.3.30) 随访后, 患者持续服用药中, 症状明显好转。

例 2. 病例资料

2.1 临床病史

患者女性, 72 岁, 于(2023.03.20) 入住我院呼吸内科。患者自诉从(2023.3.14) 日开始出现发热(最高温度达 38.2 摄氏度)、咳嗽, 咳痰, 量多呈脓黄痰, 为进一步以诊治为目的入住我科。既往体健。

2.2 体征

体温 36.9℃, 脉搏 96 次/分钟, 呼吸 19 次/分钟, 血压 130/74mmHg, 左侧第 3 肋间以下叩诊浊音, 听诊左侧呼吸音减弱, 双肺可闻及湿啰音。初步诊断为“1.重症肺炎”。

2.3 实验室检查

入院血气分析: (FIO₂21%) PH7.46, PO₂ 77mmHg, PCO₂35mmHg, K⁺3.8mmol/L, NA⁺130mmol/l, GLU 10.8mmol/L, Lac1.9mmol/L, HCO₃⁻26.1mmol/l, S0₂96%。降钙素原 2.87ng/ml, C 反应蛋白 142.90mg/L, 超敏 C 反应蛋白 >5.00mg/L, 血清淀粉样蛋白 A307.7mg/L, 白介素 -6219.2pg/ml; 临检血液: 白细胞 32.16x10⁹/L, 血小板 211x10⁹/L, 中性粒细胞百分比 92.9%, 中性粒细胞计数 29.88x10⁹/L, 生化: 总蛋白 53g/

L, 白蛋白 23g/L, D-二聚体测定 2.02ug/ml; 血沉 71.0mm/h; 癌胚抗原 81.10ng/mL; 感染九项: 鳞状细胞癌抗原 4.831ng/ml。

2.4 影像学检查

(2023-03-24) 胸部 CT 示: 原系“考虑左肺恶性占位, 右肺转移瘤, 建议做支气管镜检查。左侧少量胸腔积液。纵隔内肿大淋巴结。冠脉及主动脉壁钙化”患者, 复查与 2023.3.21 片比较示: 左主支气管及其分支内见软组织密度影减少, 左肺团片状软组织影范围同前, 左肺斑片状致密影增多。右肺多发条索状、结节状致密影较前未见明显变化。心脏不大, 冠脉及主动脉壁钙化。纵隔内见肿大淋巴结影。左侧少量胸腔积液。(2023-3-22) 肝胆胰脾彩超: 肝回声略增粗、胆囊壁偏厚、胰、脾未见明显异常。(2023-3-22) 心脏彩超: 主动脉瓣前向血流增高。

2.5 细菌学检查

(2023-03-23) 行纤维支气管镜检查: 左侧各级支气管黏膜增厚、充血; 左侧支气管炎性改变。进行肺泡灌洗及刷检送检肺泡灌洗液病原学及 tNGS。本院尚未开展, 送至外院后结果回报检出: 皮疽诺卡菌 序列数 2396。

2.6 治疗经过

患者入院时经验性给予亚胺培南西司他汀 1g, q8 静点+

盐酸莫西沙星 0.4g 日 1 次静点，两天后患者症状缓解不明显，故停用莫西沙星并加用替加环素 50mg, q12 静点。给予患者复方磺胺甲恶唑片(磺胺甲恶唑 0.4g 甲氧苄啶 80mg) 一日 2 次。患者咳嗽、咳痰较前明显减轻，(2023-04-05) 复查胸部 ct 示：左主支气管及其分支内见软组织影减少，左肺团片状及斑片状致密影，大致同前。右肺多发条索状、结节影，较前未见明显变化。于(2023-4-10) 好转出院。

例 3. 病例资料

3.1 临床病史

患者男，70 岁。主诉以“间断咳嗽、咳痰 1 个月”于 2024 年 1 月 24 日入院。患者 1 个月前诊断“2 型糖尿病”。1 个月前无明显诱因后咳嗽伴黄黏痰，气紧，无发热，到当地诊所自行静点药物(具体不详)，症状未好转，(2023-12-25) 于中医院住院治疗，静点“磷霉素”(具体剂量不详)，咳嗽、咳黄痰稍有好转，于昨日来我院门诊复查，胸部 CT 示：考虑双肺感染性病变，不排除占位，建议复查或强化 CT 检查”，今日为进一步系统诊治为目的收入我科。

3.2 体征

入院查体：T: 36.4℃, P: 120 次/min, R: 320 次/min, BP: 145/73mmHg, 双肺叩诊浊音，双肺听诊呼吸音略粗，双肺闻及少量湿啰音。

3.3 辅助检查

(2024-01-23 我院)胸部 CT 示：考虑双肺感染性病变，不排除占位，建议复查或强化 CT 检查。入院急采血气分析示：FIO₂:21.0%，PH:7.41，PO₂:74mmHg，PCO₂:45mmHg，HCO₃⁻:28.5mmol/L，Na⁺:139mmol/L，K⁺:3.3mol/L，GLU:7.9mmol/L，Lac:1.4mmol/L，SO₂:95%。(2024-01-25) 心脏彩超：三尖瓣中量返流，肺动脉高压(轻度)胸部 ct：左肺下叶斑片状影略增多，余双肺多发团块状、斑片状、索条状致密影和较弥漫分布的透亮影较前相仿，局部可见轻度均匀强化，并见散在的支气管扩张。双肺多发结节较前相仿。右肺门及纵膈见轻度肿大淋巴结影。心脏不大，主动脉及冠脉壁、主动脉瓣钙化，左侧胸腔内见少量积液。

3.4 治疗经过

入院后给予派拉西林钠 0.4g, q12 静点，于(2024-1-28) 行纤维支气管镜检查后更改为头孢派酮舒巴坦 3g, q12 静

点，(2024-1-31) 肺泡灌洗液 tngs 检出诺卡菌感染(圣乔治诺卡菌)，序列数 15039，故调整治疗为复方磺胺甲恶唑片 0.96g q 日 2 联合头孢派酮舒巴坦 3g, q12 静点，同时祛痰、控制血糖。患者咳嗽咳痰症状好转后出院。嘱患者出院后继续口服药物，病情变化随访。

讨论

人类吸入菌丝片段是诺卡氏菌感染的主要传播途径，此外破损的皮肤或消化道也可能成为感染途径。通常，这类感染呈散发病例。诺卡氏菌肺炎是一种罕见的机会性感染，通常通过吸入存在于土壤、水源和动物粪便中的孢子而发生^[1]。此类感染常见于通常长期接受糖皮质激素治疗和细胞免疫缺陷的背景下^[2] 糖皮质激素的使用是诺卡氏菌感染的一个重要危险因素，因为它抑制 Th1 细胞介导的免疫。peleg18 等人研究发现，长期使用泼尼松(每日 20mg 超过 1 个月) 或进行 2 次以上甲基泼尼松龙 1g 冲击治疗是发生诺卡氏菌感染的独立高危因素。这三位其中两位为免疫力低下患者，1 位为免疫力正常患者，均为未长期服用糖皮质激素病史。由于例 3 患者合并有 2 型糖尿病，2 型糖尿病患者机体长期处于高血糖环境，免疫功能低下。感染诺卡氏菌的可能性高，因警惕诺卡氏菌感染，避免病情发展。由于诺卡氏菌感染最常累及肺，合并支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等肺结构性疾病同样是诺卡氏菌感染的高危因素。^[3]

Nocardia 属是一种有氧放线菌，过氧化酶阳性，革兰氏阳性杆菌，呈分支丝状形态。首次由 Edmond Nocard 于 1888 年首次描述。Nocardia 广泛分布在全球各地的环境中。由诺卡氏菌引起的感染可以根据感染部位表现为各种不同的临床症状。典型的感染部位包括肺部(最常见)和原发性皮肤感染；皮肤诺卡氏菌病需与其他皮肤感染如脓肿、蜂窝织炎及深部真菌感染等进行鉴别。此外诺卡氏菌常常会扩散到其他部位，甚至中枢神经系统，虽然诺卡氏菌引起的神经系统感染仅占 10%，且症状不具有特异性。但病情发展迅速，死亡率高。因此应高度警惕。

诺卡氏菌肺炎属于一种罕见的传染病，此外，酗酒和吸毒等因素也增加类感染的风险。免疫功能正常的个体也可感染诺卡氏菌，约 30% 的病例发生在这类人群中。该病对各年龄段、男女均有较高的易感性，男性和女性的发病比例约 2:1，发病的多为成年人，平均年龄约 40 岁。

PI 的及时诊断对改善患者预后至关重要。减少并发症的发生。早期病原体检测可以优化抗生素的使用,减少住院时间。mNGS 技术的采用和推广,显著解决了病原体早期检测的难题。mNGS 的广泛临床应用为 PI 的诊断开辟了新的前景,指导临床医生从经验性诊断到基因组诊断,实现先预防后治疗,从而提高患者的生存率^[4]。

65%以上的患者胸片可见异常表现,但有多重变化,无特异性,易被误诊或漏诊。最常见的是一叶或多叶斑片影,大部分实变;早期可有粟粒样结节影,后期可形成大结节或团块影;因病变为化脓性感染,病变坏死排除空洞较为常见;病灶分布以肺外带为主,中下肺野较明显(与结核区别)。胸膜常受累,表现为胸腔积液或脓胸。台湾南部地区 2004 至 2010 年 20 例肺奴卡菌病患者,主要症状是咳嗽(80%)、发热(50%),主要的影像学表现是肺实变(50%)及胸腔积液(40%)。日本学者曾总结 7 例肺奴卡菌感染患者的 HRCT 特点,提出肺 CT 上若出现肺内多发结节从中央到外周分布趋势,提示可能存在肺奴卡菌感染。

确诊奴卡氏菌感染唯一的方法是从组织或体液分泌物中分离鉴定出奴卡氏菌,痰培养的阳性率仅 30% 左右^[5]。奴卡氏菌生长缓慢,检出率低,对涂片的观察缺乏经验或者培养的时间不够长等都可导致漏诊漏检,因此临床可进行多次多部位采集标本进行病原菌培养,选择适当的培养基并延长

培养时间,其中沙堡培养基较易获得阳性结果^[6]。奴卡菌病的敏感性较高,而弱抗酸染色可作为进一步确证试验。有研究表明 16SrRNA 基因测序及 HSP65、SecA1 基因、gyrB 基因检测等分子生物学技术可大大提高奴卡菌诊断的阳性率,尤其对种类鉴定有极大的帮助。其中病例 2 在我院行三次细菌培养均为阴性,因此之后在治疗中加用磺胺类药物时间较晚,且患者年龄大,治疗效果较之前患者差。

治疗

根据多项报道,奴卡氏菌感染主要的治疗是以复方磺胺甲恶唑片(商品名: Bactrim)为基础(磺胺类药物在大多数组织间隙中穿透能力较强,且口服用药后血药浓度较高)^[7],联合其他抗生素。如联合应用阿米卡星、头孢曲松、米诺环素等。在重症情况下如中枢神经系统感染、多发肺部感染,考虑三种药物联合治疗,尽量加用利奈唑胺,以迅速控制感染的蔓延。联合治疗的时间应坚持到患者的临床症状明显改善,经过综合评估其复发可能甚微。此外,对于脑脓肿、脓胸、皮下脓肿,引流很有必要,对免疫功能正常的患者,多灶性肺部病变者治疗时间是 6~12 个月,对免疫低下的患者,治疗的时间至少要 1 年以上。肺奴卡氏菌感染虽然病情严重,但及时发现、联合治疗,也可获得良好疗效。

参考文献:

- [1]安袁笑雪,杜以明,田甜,等.肺炎奴卡菌合并天美奴卡菌肺部感染 1 例报道并文献复习[J].山东大学学报(医学版),2022,60(03):59-63+70.
- [2]罗莉,吴国明,王斌,等.星形奴卡氏菌感染致全身多发脓肿 1 例报告及文献复习[J].临床肺科杂志,2016,21(10):1929-1930.
- [3]李小龙,王荣丽,曾春芳,等.奴卡氏菌感染患者的诊治(附 21 例分析)[J].山东医药,2022,62(12):78-80.
- [4]Wang Y, He X, Liu S, Li X. Pneumocystis jirovecii and Nocardia pneumonia in a middle-aged male with Nephrotic syndrome: a case report and literature review. BMC Infect Dis. 2024 Sep 30; 24(1): 1071.
- [5]刘婕,刘树业.肺星形奴卡氏菌感染 1 例报告[J].中国实验诊断学,2013,17(05):968.
- [6]魏妍荣,文婕.肺奴卡氏菌病 2 例并相关文献复习[J].重庆医科大学学报,2018,43(06):873-876.
- [7]李梅燕,赖晓宇.巴西诺卡菌引起的肺部感染 1 例[C]//中国防痨协会,重庆智飞生物制品股份有限公司.第 35 届中国防痨协会全国学术大会暨第四届中国防痨科技颁奖大会论文汇编(临床篇).佛山市第四人民医院结核科;广东省结核病控制中心门诊部,2024:434-439.

作者简介:徐晨晨,女,26岁,硕士研究生(在读),延边大学。