

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.05.013

· 论 著 ·

## 10 例奴卡菌感染病例的临床特点及治疗

夏玉朝, 杨莹, 班立芳, 宋留存, 冉冬梅

(郑州市第六人民医院, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 分析奴卡菌感染病例的临床特点及治疗情况, 为临床实践提供参考。**方法** 回顾性调查 2014 年 5 月—2016 年 6 月送检标本中培养出奴卡菌的患者, 对其机体状况、临床特点、治疗方案以及预后进行分析。**结果** 共调查 10 例奴卡菌感染病例。男性 7 例, 女性 3 例; 平均年龄  $(49.90 \pm 13.75)$  岁。多发生于免疫状况受损或者有基础疾病的人群, 主要感染部位为肺部, 复方磺胺甲噁唑为首选药物, 或视病情联合阿米卡星、亚胺培南/西司他丁等。8 例患者经过治疗后病情好转。**结论** 依据微生物检验、影像学 and 病理学检查结果进行诊断, 并结合奴卡菌感染的高危因素进行综合判断, 可使患者得到及时合理治疗, 预后较好。

**[关键词]** 奴卡菌; 感染; 临床特点; 治疗

**[中图分类号]** R519 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)05-0453-05

### Clinical characteristics and therapy of 10 *Nocardia* infection cases

XIA Yu-chao, YANG Xuan, BAN Li-fang, SONG Liu-cun, RAN Dong-mei (The Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical characteristics and therapy of *Nocardia* infection, and provide reference for clinical practice. **Methods** Patients with positive specimen culture of *Nocardia* from May 2014 to June 2016 were surveyed retrospectively, the body status, clinical features, therapeutic regimen, and prognosis were analyzed. **Results** A total of 10 cases of *Nocardia* infection were surveyed, there were 7 males and 3 females; average age was  $(49.90 + 13.75)$  years old. *Nocardia* infection occurred mostly in population with impaired immune status or underlying diseases, the main infection site was lung, compound sulfamethoxazole was the first choice drug for treatment of infection, amikacin, imipenem/cilastatin and so on were alternative choice according to disease condition, 8 patients all improved after therapy. **Conclusion** The diagnosis made on the basis of microbiological examination, imaging, and pathological examination, combined with comprehensive judgment according to risk factors of *Nocardia* infection, patient can be treated timely and rationally, and the prognosis is better.

**[Key words]** *Nocardia*; infection; clinical characteristic; therapy

[Chin J Infect Control, 2017, 16(5): 453-457]

奴卡菌是革兰染色阳性的丝状杆菌, 感染常见于免疫力低下人群, 主要经呼吸道或破损皮肤、黏膜形成局部的感染, 部分可播散至脑、肝、肾等部位<sup>[1]</sup>。由于奴卡菌感染的微生物学、影像学 and 临床表现不典型, 易与结核分枝杆菌和曲霉菌等引起的感染混淆。奴卡菌的诊断主要依据病原学结果, 其培养基和培养周期与普通细菌不同, 故培养阳性率较低, 容易造成误诊、漏诊。本文分析某

院近 2 年检出奴卡菌患者的临床资料, 为临床诊断及治疗提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 资料来源 2014 年 5 月—2016 年 6 月该院奴卡菌感染住院患者的临床资料。

1.2 调查方法 采用回顾性调查方法调查奴卡菌

[收稿日期] 2016-09-25

[作者简介] 夏玉朝(1983-), 男(汉族), 河南省南阳市人, 主管药师, 主要从事抗感染药物临床应用研究。

[通信作者] 杨莹 E-mail: yangxuan2016@126.com

感染患者的人口学特点、临床症状及影像学、病理学检查结果,治疗及预后情况。

## 2 结果

2.1 一般资料 10 例奴卡菌感染患者中男性 7 例,女性 3 例;年龄 33~83 岁之间,平均年龄(49.90 ±

13.75)岁,体重 39.5~70.0 kg,平均体重(54.67 ± 9.80)kg。

2.2 临床特点 10 例患者的人口学特点、临床症状及影像学、病理学检查结果见表 1。

2.3 皮肤感染病理 肉芽肿炎性伴干酪样坏死、出血、化脓,见图 1。

表 1 10 例奴卡菌感染患者临床特点

Table 1 Clinical characteristics of 10 cases of *Nocardia* infection

编号	性别	年龄(岁)	免疫状况/基础疾病	标本	感染部位	临床症状	影像/病理结果
1	男	46	获得性免疫缺陷综合征(AIDS, CD4+ 31 个/ $\mu$ L)	上臂脓液	皮肤;中枢神经系统	间断发热,热峰 40℃;左上臂软组织脓肿,表面破溃;头痛、头晕;颈强直;恶心、呕吐	无
2	男	41	骨关节结核	伤口脓液	皮肤	无发热;左踝关节外侧 1 cm × 1cm 破溃伤口,周围皮肤发暗,内有淡黄色脓性液体渗出	病理:肉芽肿炎性伴干酪样坏死、出血、化脓,见图 1
3	男	33	贫血;低蛋白血症/肺结核	痰	肺部	发热,热峰 38.7℃;胸闷、气短;乏力明显;咳黄痰	双肺散在斑片样及结节影,以上左肺为甚,两肺片影内见支气管影
4	女	83	类风湿关节炎(使用强的松 10 年);肺结核;肺气肿;肺大疱	痰	肺部	发热,热峰 38.8℃;阵咳、咳黄痰	双肺散在结节及大量“树芽征”,双肺散在斑片状密度增高影及空洞形成
5	男	51	AIDS;丙型肝炎;消耗综合征;低蛋白血症	支气管灌洗液	肺部	咳嗽、咳痰;乏力;气管镜:左舌段有大量黏稠分泌物,黏膜充血水肿,左下叶有中量稀薄分泌物,见图 2	双肺叶可见斑片样、云絮样密度增高影,左肺可见实变影,呈蜂窝样改变,内有液性坏死
6	女	54	肺结核;冠心病	痰;支气管灌洗液	肺部	无发热;咳嗽、咳痰;乏力;两肺闻及湿啰音,支气管可见较多黄脓痰,未见新生物	双肺纹理增多,双肺可见多发斑片,云絮、结节及条索样高密度影
7	男	50	AIDS(CD4+ 12 个/ $\mu$ L);贫血;肺气肿;丙型肝炎	痰	肺部	发热,热峰 39℃;黄黏痰,肺部闻及痰鸣音及湿啰音	双肺多发斑片状、条索、结节密度增高影
8	男	35	AIDS(CD4+ 76 个/ $\mu$ L);肺结核	支气管灌洗液	肺部	发热,热峰 38℃;寒战;咳嗽、痰中带血	双肺纹理粗乱,双肺野内见少量条索,大片状阴影,内部密度不均,见图 3
9	男	57	AIDS(CD4+ 6 个/ $\mu$ L)贫血;消耗综合征	痰液	肺部	间断发热,热峰 39.0℃;咳少量白痰	双肺多发斑片状、结节状密度增高影,边缘模糊
10	女	50	AIDS(CD4+ 17 个/ $\mu$ L);肺结核	痰液	肺部;中枢神经系统	发热,热峰 38.7℃;咳嗽,咳黄脓痰;头痛、意识模糊	双肺可见多发斑片,结节及条索样密度影

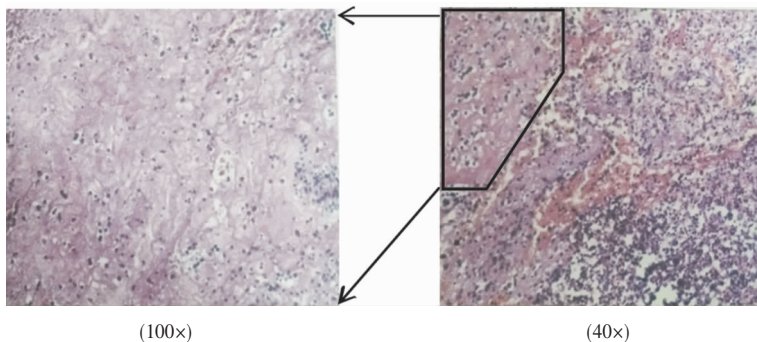


图 1 奴卡菌皮肤感染病理图

Figure 1 Pathological pictures of skin infection with *Nocardia*

2.4 影像与病理 支气管镜:左舌段有大量黏稠分泌物,黏膜充血水肿,左下叶有中量稀薄分泌物,见图 2。肺部 CT:左肺上叶前段、舌叶、下肺背段和后基底段有实变影,内可见液性坏死,呈蜂窝状及空洞样改变,见图 3。

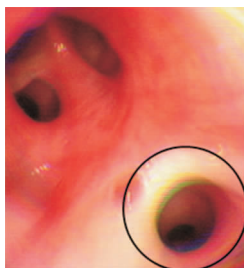


图 2 肺奴卡菌病支气管镜检查图

Figure 2 Diagram of bronchoscopy of pulmonary *Nocardiosis*

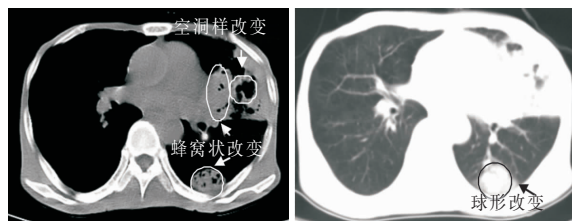


图 3 肺部奴卡菌感染 CT 检查图(8 号患者)

Figure 3 Computed tomography image of pulmonary *Nocardia* infection (No. 8 patient)

2.5 革兰染色 奴卡菌革兰染色阳性,弱抗酸染色阳性,在光学显微镜下可看到菌丝呈 90°分叉,见图 4~5;在血平板上培养 3~4 d 可看到形成菌落,表面呈淡黄色颗粒状,见图 6。

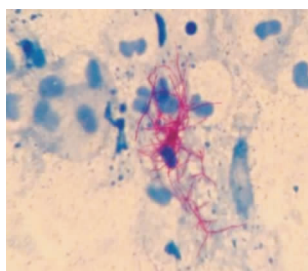


图 4 奴卡菌弱抗酸染色图

Figure 4 Weak acid-fast stain of *Nocardia*

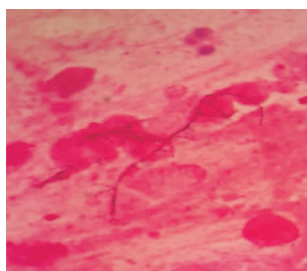


图 5 奴卡菌革兰染色图

Figure 5 Gram stain of *Nocardia*

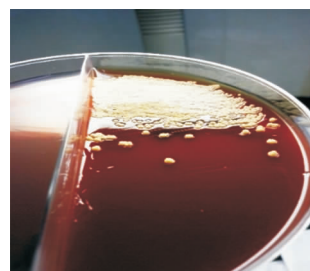


图 6 奴卡菌纯培养菌落图

Figure 6 Pure culture of colony of *Nocardia*

2.6 治疗及预后 复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP)为治疗奴卡菌感染的首选药物,视情况可联合其他比较敏感的药物如阿米卡星(AK)、亚胺培南/西司他丁(IMP)、头孢曲松(CTRX)或阿莫西林/克拉维酸(AMC),大部分治疗 1~2 周后临床体征和微生物、感染指标均有不同程度好转,见表 2。

### 3 讨论

奴卡菌革兰染色阳性,在镜下可看到呈 90°的分枝菌丝,易与结核分枝杆菌相混淆,奴卡菌弱抗酸阳性,而结核分枝杆菌为抗酸染色阳性,借此可将两者区分开来<sup>[2]</sup>。奴卡菌生长缓慢,在沙氏培养基需

5~7 d 甚至更长的时间,在血平板培养基上 3~4 d 可形成菌落,本研究中送检微生物培养至结果回报的平均时间为(5.20 ± 1.93) d,相对普通细菌培养及鉴定时间更长。奴卡菌广泛存在于土壤、污水和腐生物中,非人体正常定植菌<sup>[3]</sup>,因此一旦检出,临床意义较大。气道或肺实质异常的慢性肺病患者的气道分泌物中可分离非致病的奴卡菌<sup>[1]</sup>。本研究有 1 例(4 号)肺结核患者的痰标本培养出奴卡菌,未进行处理,只进行抗结核治疗,患者的病情好转。我国引起感染常见的奴卡菌为星形奴卡菌和巴西奴卡菌<sup>[4]</sup>,奴卡菌的种类可通过生化反应进行鉴定<sup>[5]</sup>,由于该院的检测手段有限,未区分到具体的种类。

表 2 奴卡菌感染患者的治疗及预后

Table 2 Therapy and prognosis of *Nocardia* infection cases

编号	培养时间(d)	治疗方案	治疗后体征变化	预后
1	4	SMZ-TMP+IMP+AK(70 d) SMZ-TMP+CTRX(46 d) SMZ-TMP(70 d)	治疗 10 d;偶头晕,无头痛、颈强直、恶 心、呕吐等不适	好转
2	5	SMZ-TMP+CTRX(30 d) SMZ-TMP+AMC(60 d)	治疗 30 d;踝部伤口愈合,红肿消退	好转
3	4	SMZ-TMP+IMP+AK(32 d) SMZ-TMP+CTRX(60 d)	治疗 26 d;体温正常,胸闷、乏力等症 状明显好转	好转
4	10	无相关感染症状,疑为定植,未进 行治疗	未治疗	未治疗
5	6	检查结果出来时,患者已出院,回 当地治疗	-	-
6	4	SMZ-TMP+AK(33 d) SMZ-TMP+AMC(61 d)	治疗 14 d;体温正常,痰稀薄,易咳出	好转
7	5	SMZ-TMP+IMP(32 d) SMZ-TMP+AMC(83 d)	治疗 16 d;体温正常,咳少量痰,肺部 未闻及啰音	好转
8	5	SMZ-TMP+IMP(35 d) SMZ-TMP+AMC(72 d)	治疗 12 d;无发热、乏力、咳嗽、咳痰等 症状	好转
9	3	SMZ-TMP+IMP(30 d) SMZ-TMP+AMC(63 d)	治疗 10 d;体温正常	好转
10	6	SMZ-TMP+IMP+AK(53 d) SMZ-TMP+CTRX(41 d) SMZ-TMP(162 d)	治疗 17 d;意识清醒,无头痛,体温正 常,咳痰明显好转	好转

注:SMZ-TMP:起始剂量 90 mg/kg·d,3~4 次/d,1 月后剂量减为 60 mg/kg·d;IMP:1.0 g,每 6 h 1 次;AK:0.4 g,每 12 h 1 次;CTRX:2.0 g,1 次/d

人体抵御奴卡菌主要依靠细胞免疫发挥作用,各种原因引起细胞免疫功能低下后,都可能导致奴卡菌感染<sup>[1]</sup>,获得性免疫缺陷综合征和结核病(两者均破坏 T 淋巴细胞)、器官移植、恶性肿瘤、糖尿病、消耗综合征和低蛋白血症等(营养状况欠佳)和长期大量使用糖皮质激素和细胞毒药物(免疫抑制剂)等<sup>[6]</sup>患者均属于奴卡菌易感人群,包括本研究中的病例。但也有研究<sup>[7-8]</sup>表明,部分奴卡菌感染发生于生理病理状态正常的患者,可能与感染途径和宿主因素有关,如通过破损的皮肤、黏膜入侵,或者有肺部结构病变的人群,此类人群非本次研究对象。

奴卡菌引起的感染一般为化脓性炎症,如皮肤和脊柱骨关节化脓性感染,皮肤破溃,可见脓性分泌物,病理表现为干酪样坏死肉芽肿,与结核类似。在肺内形成大小不等的脓肿,或者急性化脓性肺炎、散在的粟粒样浸润,胸部 CT 可见结节影,典型的为多发的小空洞或脓肿,很少形成钙化。感染症状如高热、咳嗽、咳脓性痰,大部分伴有外周血白细胞及中性粒细胞百分比、C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)升高,本研究有 2 例(4 号和 8 号)感染指标正常,可能与患者免疫力低下,感染症状不典型有关。有时与肺结核和肺曲霉菌感染的影像及临床症

状难以区分,现有文献<sup>[9-10]</sup>报道发现多起肺部奴卡菌病误诊为肺结核或真菌感染的情况,在抗结核或抗真菌(曲霉)感染效果不佳时考虑奴卡菌感染,需要进行多方面诊疗,提高诊断的准确性,如微生物检验(革兰染色+抗酸杆菌染色+培养)、感染症状、影像学或病理检测<sup>[11]</sup>。

SMZ-TMP 是治疗奴卡菌感染的主要药物,其他敏感的药物还有 AK、CTRX、IMP 和美罗培南,部分奴卡菌对米诺环素或氨苄西林等敏感。研究<sup>[12-13]</sup>表明,奴卡菌对上述药物均存在不同程度的耐药,但对利奈唑胺敏感,为治疗提供新的选择。由于其价格较贵,可能造成骨髓抑制,长疗程使用可能造成周围神经病变和视神经病变<sup>[14-16]</sup>,一般只用于重症感染、耐药奴卡菌感染或不能使用其他药物的情况。皮肤感染可单用 SMZ-TMP,肺部奴卡菌病或者血行性脓肿(包括脑脓肿)推荐 SMZ-TMP 联合 AK 或 IMP,疗程依据感染部位、感染严重程度和机体免疫状况而定,一般为 3 月~1 年<sup>[17]</sup>。除 SMZ-TMP 外,其他敏感药物单药治疗效果较差。本研究中有 1 例(1 号)中枢神经系统感染的患者,单用美罗培南治疗,病情出现反复,根据培养结果改为 SMZ-TMP+AK+IMP 方案,5 天后患者头痛、

头晕、颈强直明显好转,脑脊液白细胞数和蛋白逐渐下降。奴卡菌引起的感染疗程较长,患者需有较好的依从性。研究<sup>[6]</sup>表明,奴卡菌感染的病死率在 15%~60%之间,一方面由于奴卡菌感染的症状和影像不典型,培养时间长,不易诊断,从而导致治疗时机的延误;另一方面可能与抗感染药的选择、未给予足剂量、足疗程和未进行必要的联合用药有关,奴卡菌引起的肺部感染和中枢神经系统感染需联合用药,抗感染药物需大剂量给药<sup>[17-18]</sup>。本研究中未出现奴卡菌感染死亡病例,均预后较好。

奴卡菌感染的临床表现不典型,容易造成误诊。本文中依据微生物检验(涂片、染色和培养菌落)、影像学(胸部 CT 特征)和病理学检查结果进行诊断,并结合奴卡菌感染的高危因素进行综合判断,患者得到及时合理治疗,预后良好。

#### [参 考 文 献]

- [1] 蔡柏嵩,李龙芸.协和呼吸病学[M].2版.北京:中国协和医科大学出版社,2010.
- [2] 周庭银.临床微生物学诊断与图解[M].上海:上海科学技术出版社,2012.
- [3] Liu WL, lai CC, Ko WC, et al. Clinical and microbiological characteristics of infections caused by various *Nocardia* species in Taiwan; a multicenter study from 1998 to 2010[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(11): 1341-1347.
- [4] 宋秀杰,路聪哲,顾珏,等.84例肺奴卡菌病文献回顾性分析 1979—2011[J].临床肺科杂志,2013,18(12):2280-2282.
- [5] 张薇,彭国均,刘佳,等.罕见豚鼠耳炎奴卡菌的鉴定及其药物敏感性分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(10):1320-1321,1325.
- [6] Martínez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis; risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis [J].

Curr Opin Pulm Med, 2008, 14(3): 219-227.

- [7] Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships[J]. Clin Microbiol Rev, 1994, 7(2): 213-264.
- [8] 王杰,李羲,黄华萍.关注免疫功能正常者肺奴卡菌病[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(3):244-247.
- [9] Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and *Nocardia* pulmonary infections[J]. Curr Opin Pulm Med, 2006, 12(3): 228-234.
- [10] 李志江.肺奴卡菌病误诊为肺结核 6 例临床分析[J].中国医药指南,2016,14(1):9-10.
- [11] 巴特利特. ABX 指南:感染性疾病的诊断与治疗[M].马小军,译.2版.北京:科学技术文献出版社,2012.
- [12] Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. Antimicrobial-resistant *Nocardia* isolates, United States, 1995-2004[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(12): 1445-1448.
- [13] Lai CC, Liu WL, Ko WC, et al. Multicenter study in Taiwan of the in vitro activities of nomonoxacin, tigecycline, doripenem, and other antimicrobial agents against clinical isolates of various *Nocardia* species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5): 2048-2091.
- [14] Kiuchi K, Miyashiro M, Kitagawa C, et al. Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with ocular sarcoidosis[J]. Jpn J Ophthalmol, 2009, 53(4): 420-424.
- [15] von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases[J]. J Infect, 2006, 52(2): 92-96.
- [16] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [17] 桑福德.热病:桑福德抗微生物治疗指南[M].范洪伟,译.45版.北京:中国协和医科大学出版社,2015.
- [18] 中华人民共和国卫生部医政司,卫生部合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012.

(本文编辑:熊辛睿)