

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20217376

· 病例报告 ·

# 两种菌落形态的金结核分枝杆菌引起导管相关血流感染 1 例并文献复习 Catheter-related bloodstream infection caused by *Mycobacterium aurum* with two kinds of colony morphology: a case report and literature review

温海楠(WEN Hai-nan)<sup>1</sup>, 谢守军(XIE Shou-jun)<sup>1</sup>, 陈 军(CHEN Jun)<sup>2</sup>

(1. 承德医学院附属医院南区检验科, 河北 承德 067000; 2. 承德医学院附属医院老年病科, 河北 承德 067000)

(1. Department of Laboratory Medicine, South Sector of Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China; 2. Department of Geratology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China)

[关键词] 非结核分枝杆菌; 金结核分枝杆菌; 导管相关血流感染; 医院感染

[中图分类号] R181.3<sup>+</sup>2

金结核分枝杆菌(*Mycobacterium aurum*, *M. aurum*)是一种革兰阳性、抗酸染色阳性的细菌,属快速生长分枝杆菌(rapidly growing mycobacterium, RGM),常产生色素。*M. aurum*广泛存在于环境中,几乎不引起人体感染<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>发现,*M. aurum*具有与结核分枝杆菌相似的形态和耐药性。由于*M. aurum*生长速度快,致病性低,许多抗结核药物的抗菌活性研究将其作为结核分枝杆菌的替代物<sup>[4-5]</sup>。由RGM引起的导管相关血流感染(catheter-related bloodstream infection, CRBSI)在医疗保健机构并不少见<sup>[6]</sup>,常见的RGM有黏液分枝杆菌、fortuitum分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等<sup>[7]</sup>。然而,由*M. aurum*引起的CRBSI相当罕见<sup>[8]</sup>,国内未见相关文献报道。本文报告一例由*M. aurum*引起的CRBSI病例,并进行文献复习,以便临床及实验室人员了解该菌的菌落形态、鉴定方法、药物敏感性实验结果,以及在人体引起感染的特征,为类似患者的诊治提供依据。

## 1 病历资料

患者,男性,53岁,主因“进食哽咽感7个月,吞咽困难2个月”入院。内镜及病理检查结果显示食管29~34 cm处鳞状细胞癌,增强CT检查示食管中段癌,纵隔多发淋巴结,头部CT平扫及全身骨显

像未见明确转移。诊断食管鳞状细胞癌(IV期),入院后给予紫杉醇、顺铂静脉滴注化学治疗(化疗)。住院期间患者基本卧床,不能下地活动,营养状况较差,身体质量指数(BMI)为13.1,使用中心静脉导管行化疗药物输注(见图1)。入院一个月后,患者出现发热,体格检查未发现肿大淋巴结,导管插入部位未见感染。实验室检测结果:降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)及中性粒细胞比例高于正常(分别为0.45 ng/mL、9.86 mg/L、78.8%),白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、淋巴细胞比例均低于正常值(分别为 $2.27 \times 10^9/L$ 、 $2.35 \times 10^{12}/L$ 、81 g/L、15.9%)。在同一时间抽取左侧肘静脉、右侧肘静脉及中心静脉导管血进行培养,血培养瓶每瓶抽取血液8~10 mL置于生物梅里埃BACT/ALERT 3D培养箱中进行培养。随后,患者拔除中心静脉导管行导管尖端培养,导管尖端使用maki半定量方法进行培养。

## 2 培养结果

血培养中心静脉导管血需氧瓶、左侧肘静脉血需氧瓶、右侧肘静脉血需氧瓶分别于31.68、47.52、47.52 h报警阳性。血培养瓶内培养液直接涂片革兰染色未见细菌,只有杂质样的颗粒物质(见图2A),经抗酸染色可见大量抗酸阳性细菌(见图

[收稿日期] 2020-05-08

[作者简介] 温海楠(1987-),女(满族),河北省承德市人,主管检验师,主要从事临床微生物检验研究。

[通信作者] 谢守军 E-mail: shoujunxie69@163.com

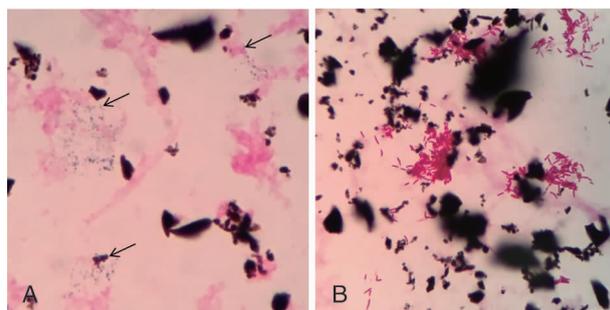
2B)。接种于血平板, 有氧环境培养 24 h 未见细菌生长, 继续培养至 48 h, 可见两种细菌菌落, 粗糙型和光滑型, 颜色微黄, 涂片抗酸染色均为阳性。导管尖端于血平板培养 48 h 后可见细菌生长, 共 15 个细菌菌落, 同样为两种形态的菌落(粗糙型、光滑型), 抗酸染色均为阳性(见图 3)。将左右侧肘静脉血培养及经外周静脉穿刺置入中心静脉导管(PICC)导管尖端培养得到的两种形态细菌进行 hsp65 基因扩增, 测序后在 NCBI 上比对, 结果显示粗糙型、光滑型菌落均为金结核分枝杆菌。

使用 E-test 方法对两种形态的菌株分别进行药敏试验, 检测头孢西丁、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、复方磺胺甲噁唑、利奈唑胺、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦的药物敏感性, 结果显示, 检测的药物对两种形态细菌的 MIC 值均 < 0.06 μg/mL。患者在抽取血培养后使用头孢哌酮/舒巴坦治疗。使用药物治疗后患者未再发热, 7 d 后抽取左右侧肘静脉血培养, 培养 5 d 均无细菌生长。



图 1 患者左上肢 PICC 置管

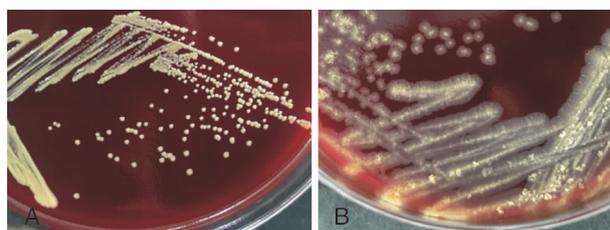
Figure 1 PICC catheterization of patient's left upper limb



A: 革兰染色, 未见细菌, 可见斑驳的点状物体(箭头所指); B: 抗酸染色, 可见大量抗酸菌(红色)。

图 2 血培养瓶内液体直接涂片染色结果(×1 000)

Figure 2 Direct smear staining of liquid in blood culture bottle (×1 000)



A: 光滑型菌落; B: 粗糙型菌落。

图 3 血平板培养 48 h 后金结核分枝杆菌菌落形态

Figure 3 Colony morphology of *M. aurum* after 48-hour culture on blood agar plates

### 3 文献复习

由金结核分枝杆菌引起人类感染的相关文献较少, 包括本病例目前有 6 例报道。来自 4 个不同的国家, 感染病例大多为成人, 只有 1 例为儿童。仅文献 13 和本病例对菌落形态进行了描述, 见表 1。

表 1 金结核分枝杆菌引起感染的病例报道

Table 1 Case reports of infection caused by *M. aurum*

所致疾病	国家	年龄(岁)	性别	基础疾病	菌落形态	进行抗菌药物敏感性试验	参考文献
CRBSI	美国	60	男	非霍奇金淋巴瘤	未描述	是	9
CRBSI	美国	5	男	肾母细胞瘤	未描述	否	10
肺部感染	西班牙	25	男	无	暗色菌落	是	11
角膜炎	伊朗	56	男	无	未描述	否	12
脑膜炎	中国	34	女	无	未描述	否	13
CRBSI	中国	53	男	食管鳞状细胞癌	两种形态的黄色菌落	是	本文

## 4 讨论

RGM 一般被定义为在实验室培养基上 7 d 以内生长的非结核分枝杆菌,金结核分枝杆菌属于 RGM。对于其致病性说法不一,有学者将田野分枝杆菌、爱知分枝杆菌、金结核分枝杆菌等归为未证实的人类致病菌<sup>[6]</sup>,但继 Tsukamura 第一次描述该菌后<sup>[14]</sup>,1998 年报道了 1 例非霍奇金淋巴瘤男性患者发生的感染<sup>[9]</sup>,此为 该菌引起的第 1 例病例报道。后期又有相关病例报道,目前共有 5 篇关于金结核分枝杆菌引起感染的报道。随着病例报道的增多,该菌在哪类人群易感、如何准确鉴定引起了临床及实验室医务人员的关注。本病例是 1 例癌症正在接受化疗的患者。化疗可导致患者的免疫功能低下,从而大大增加感染的风险,特别是患者在 PICC 后,细菌更容易突破机体的免疫防御屏障进入血液,最终导致血液感染。根据 CRBSI 诊断标准<sup>[15]</sup>,导管血报阳时间早于外周血 2 h 即可诊断 CRBSI,该患者符合此标准,并且导管尖端也同样培养出金结核分枝杆菌,可确诊为由 *M. aurum* 引起的 CRBSI。本文发现该患者导管血、左右侧上肢静脉血以及导管尖端都培养出两种形态的细菌:光滑型和粗糙型菌落。实验室使用传统生化鉴定方法无法对该菌进行鉴定,故使用 hsp65 基因扩增的方法,对其测序后发现两种形态均为金结核分枝杆菌。后期对两种形态的细菌进行传代培养 10 次,菌落形态未见变化。分析其形成两种菌落形态的原因,可能是金结核分枝杆菌在患者体内就以此两种形态引起感染;也可能是细菌在繁殖过程中调控形态的基因发生了变化,而这种变化并未导致其他表型如耐药性、颜色等的改变,但具体原因有待进一步研究。

文献<sup>[16-17]</sup>报道,NTM 对抗生素的耐药性强,而本病例分离的金结核分枝杆菌对几种测试的抗菌药物均敏感。关于该菌药物敏感性试验相关研究较少,仅 2 篇病例报道对该菌进行了药物敏感性试验,Esteban 等<sup>[9]</sup>对分离的金结核分枝杆菌进行纸片扩散法药敏试验,其中环丙沙星、阿米卡星、亚胺培南等抑菌环直径 > 40 mm,但阿莫西林/克拉维酸、头孢唑林无抑菌环。Martín-Aspas 等<sup>[11]</sup>对 1 株肺部感染的金结核分枝杆菌进行药敏试验,环丙沙星、左氧氟沙星、亚胺培南、阿米卡星、利福平等药物的抑菌环直径 > 30 mm,患者使用左氧氟沙星、利福平和克林霉素治疗 3 个月后明显好转。本组病例,在抽

取血样后,给予头孢哌酮/舒巴坦治疗,患者感染症状得到缓解,药敏试验也证实了头孢哌酮/舒巴坦的敏感性。该菌是否对抗菌药物持续保持敏感,由于 *M. aurum* 药敏累积试验的报道较少,目前尚不能作出准确的结论。

由金结核分枝杆菌引起人类感染的相关文献较少,目前总共有 6 例报道,引起的疾病分别为脑膜炎、角膜炎、肺部感染及 CRBSI。3 例 CRBSI 的报道均为免疫缺陷患者,且均为男性,而其他部位感染的患者均没有免疫力低下的基础疾病。是否该菌仅在免疫力低下的人群中引起 CRBSI 需要更多的病例证实。对于菌落形态,大多数文献均未描述,仅 1 篇文章描述了菌落的颜色,本病例对分离到的两种形态细菌进行了描述。

NTM 与结核分枝杆菌类似,菌体细胞壁含有大量的脂质,导致革兰染色着色不佳或不着色。此菌在最初革兰染色的时候显示出斑驳样,菌体不明显,经抗酸染色后显示大量抗酸菌,提示临床微生物人员在面对血培养阳性标本时,除考虑仪器报告的假阳性结果外,应注意类似金结核分枝杆菌类 NTM 引起的血流感染,及时进行抗酸染色,避免漏检。通过对病例金结核分枝杆菌的菌落形态进行详细的描述和补充,为实验室检测人员在发现类似细菌鉴定时提供参考。此外,细菌的耐药性会随着抗菌药物的使用及环境的变化而改变,建议对该类少见细菌进行药物敏感性试验,除了危急情况下的经验用药,仍然应遵循药物敏感性测试的结果,以避免不必要的浪费和身体伤害。虽然金结核分枝杆菌引起的人类感染少见,但在本病例中及以往的病例报道中发现在免疫力低下的患者中可引起血流感染,血流感染病死率高。免疫力低下的患者,尤其是中心静脉置管的患者,要考虑金结核分枝杆菌感染的可能,及时治疗,降低由该菌造成的损失。

## [参 考 文 献]

- [1] Gupta A, Bhakta S, Kundu S, et al. Fast-growing, non-infectious and intracellularly surviving drug-resistant *Mycobacterium aurum*: a model for high-throughput antituberculosis drug screening[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(4): 774 - 781.
- [2] Phelan J, Maitra A, McNERNEY R, et al. The draft genome of *Mycobacterium aurum*, a potential model organism for investigating drugs against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*[J]. Int J Mycobacteriol, 2015, 4(3): 207 -

- 216.
- [3] Winder FG. Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of mycobacteria [M]. Ratledge C, Stanford J. The Biology of Mycobacteria. New York: Academic Press Inc, 1982: 353 - 438.
- [4] Srivastava R, Kumar D, Srivastava BS. Recombinant *Mycobacterium aurum* expressing *Escherichia coli*  $\beta$ -galactosidase in high throughput screening of antituberculosis drugs[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 240(3): 536 - 539.
- [5] Chung GA, Aktar Z, Jackson S, et al. High-throughput screen for detecting antimycobacterial agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(10): 2235 - 2238.
- [6] Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria[J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(4): 716 - 746.
- [7] Cooksey RC, Jhung MA, Yakrus MA, et al. Multiphasic approach reveals genetic diversity of environmental and patient isolates of *Mycobacterium mucogenicum* and *Mycobacterium phocaicum* associated with an outbreak of bacteremias at a Texas hospital[J]. Appl Environ Microbiol, 2008, 74(8): 2480 - 2487.
- [8] Plelan J, Maitra A, McNerney R, et al. The draft genome of *Mycobacterium aurum*, a potential model organism for investigating drugs against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* [J]. Int J Mycobacterilo, 2015, 4(3): 207 - 216.
- [9] Esteban J, Fernández-Roblas R, Román A, et al. Catheter-related bacteremia due to *Mycobacterium aurum* in an immunocompromised host[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(2): 496 - 497.
- [10] Koranyi KI, Ranalli MA. *Mycobacterium aurum* bacteremia in an immunocompromised child[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(12): 1108 - 1109.
- [11] Martín-Aspas A, Guerrero-Sánchez F, García-Martos P, et al. Bilateral pneumonia by *Mycobacterium aurum* in a patient receiving infliximab therapy[J]. J Infect, 2008, 57(2): 167 - 169.
- [12] Honarvar B, Movahedan H, Mahmoodi M, et al. *Mycobacterium aurum* keratitis: an unusual etiology of a sight-threatening infection[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(2): 204 - 208.
- [13] 原丽英, 何志义, 邓淑敏, 等. 脑膜炎患者脑脊液中基因芯片法鉴定出金色分枝杆菌 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(9): 839 - 840.
- [14] Tsukamura M, Tsukamura S. *Mycobacterium aurum*; a new species[J]. Igaku To Seibutsugaku, 1966, 72(5): 270 - 273.
- [15] Reimer LG. Principles and procedured for blood cultures; Approved Guideline[S]. 2007.
- [16] 吴龙章, 李一耕, 罗一鲁, 等. 4 587 株分支杆菌菌种鉴定与药敏试验结果分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(2): 105 - 106.
- [17] 张莹蓉, 成佩玲, 桂晓虹, 等. 90 株非结核分支杆菌耐药情况的分析[J]. 中国防痨杂志, 1999(1): 43 - 45.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**温海楠, 谢守军, 陈军. 两种菌落形态的金结核分枝杆菌引起导管相关血流感染 1 例并文献复习[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 370 - 373. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20217376.

**Cite this article as:** WEN Hai-nan, XIE Shou-jun, CHEN Jun. Catheter-related bloodstream infection caused by *Mycobacterium aurum* with two kinds of colony morphology: a case report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(4): 370 - 373. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20217376.