

病例分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001705

肺奴卡氏菌病 2 例并相关文献复习

魏妍荣¹, 文 婕²

(1. 新疆医科大学附属中医医院呼吸科, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆呼吸病研究重点实验室, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的:探讨肺奴卡氏菌病的临床特征。**方法:**对 2 例确诊并有完整临床资料的肺奴卡氏菌病从临床特点及诊治过程进行分析, 对临床早期诊断提供线索。**结果:**1 例患者有慢性肺病, 1 例患者皮炎长期接受激素及免疫抑制剂治疗, 均有奴卡氏菌感染的危险因素; 发热、咳嗽为其早期症状, 体液培养 5 d 以上阳性。治疗结果 1 例死亡, 1 例曾一度吸收好转, 后期合并结核及颅内感染死亡。**结论:**肺奴卡氏菌病临床特点及影像学表现均缺乏特异性, 延长体液培养时间 5 d 以上可能获得阳性结果。早期联合治疗可能降低病死率, 但警惕没有症状的颅内感染。

【关键词】肺部感染; 奴卡氏菌病**【中图分类号】**R453.2**【文献标志码】**B**【收稿日期】**2016-11-17

Pulmonary nocardiosis: 2 case reports and literature review

Wei Yanrong¹, Wen Jie²(1. Department of Respiratory, Xinjiang Medical University Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine;
2. Key Laboratory of Respiratory Disease in Xinjiang)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of pulmonary nocardiosis. **Methods:** The complete clinical data of two cases of pulmonary nocardiosis were analyzed from the clinical features and treatment, clues for early clinical diagnosis were provided. **Results:** One patient had chronic lung disease, the other patient with dermatomyositis and received long-term steroid and immunosuppressive therapy. They had the risk of infection with the pulmonary nocardia. Their early symptoms were fever, cough, positive body fluid culture for more than 5 days. One case died, and one case was once relieved, but died due to the merger of tuberculosis and intracranial infection. **Conclusion:** Clinical features and imaging findings of pulmonary nocardiosis are nonspecific. Prolonged fluid incubation time over 5 days may generate a positive result. Early combined treatment may reduce the mortality rate, but the non symptom of intracranial infection should be alerted.

作者介绍: 魏妍荣, Email: 1371860786@qq.com,

研究方向: 间质性肺病和睡眠呼吸障碍疾病

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技创新团队培养建设资助项目 (编号: 2014751005)。**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180517.1535.018.html>
(2018-05-18)**【Key words】** pulmonary infection; nocardiosis

- [6] Ferreira-Aparicio FE, Gutiérrez-Vega R, Gálvez-Molina Y, et al. Diverticular disease of the small bowel[J]. Gas Rep Gastroenterol, 2012, 6(3): 668-676.
- [7] Yen HH, Chen YY, Yang CW, et al. The clinical significance of jejunal diverticular disease diagnosed by double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(12): 3473-3478.
- [8] 张翠芳, 王会影, 张瑞星. 小肠憩室误诊为 Crohn 病原因分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(10): 33-35.
- [9] 刘 冉, 祝立彬, 吴 兴, 等. 小肠憩室炎致感染中毒性休克死亡 1 例[J]. 中国法医学杂志, 2016, 31(3): 311.
- [10] Liao Z, Gao R, Xu C, et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 71(2): 280-286.
- [11] Fisher L, Lee KM, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding[J]. Gastrointest Endosc, 2010,

72(3): 471-479.

- [12] Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(6): 1157-1168.
- [13] Nemeth A, Wurm JG, Nielsen J, et al. Capsule retention related to small bowel capsule endoscopy: a large European single-center 10-year clinical experience[J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(5): 677-686.
- [14] Shi HX, Ren JL, Dong WG. Double-balloon enteroscopy in the diagnosis and management of small-bowel disease[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(106): 477-486.
- [15] Van Weyenberg SJ, Van Turenhout ST, Bouma G, et al. Double-balloon endoscopy as the primary method for small-bowel video capsule endoscope retrieval[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 71(3): 535-541.

(责任编辑: 张辉洁)

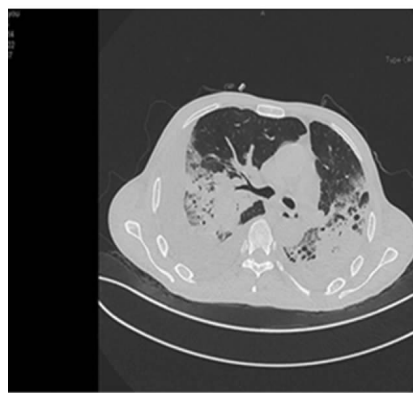
病例 1: 患者男, 58 岁, 棉农。主诉以“反复咳嗽、咳痰 10 年余, 加重伴发热 1 个月”于 2016 年 4 月 14 日入院。患者 10 年前诊断“慢性支气管炎”。1 个月前受凉后症状加重, 咳嗽伴黄黏痰, 一次痰中带鲜红色血丝, 气紧, 发热, 体温最高 39℃, 于当地医院先后给予拉氧头孢联合左氧氟沙星静滴 3 d, 后改为万古霉素联合伏立康唑静滴 3 d (具体剂量不详), 仍发热, 体温最高 39.9℃, 故转入我院急诊科, 给予泰能 0.5 g Q8h 静滴治疗 1 d 后转入病房。病程中精神萎靡, 食欲差, 二便正常。入院查体: T: 39.3℃, P: 120 次/min, R: 30 次/min, BP: 145/93 mmHg, 急性病容, 浅表淋巴结未及肿大, 双肺呼吸音低, 未闻及干湿性啰音, 心腹阴性。双下肢中度水肿。辅助检查: 血常规: WBC: 49.5×10^9 个/L, Hb: 95 g/L, N: 97.4%, CRP: 226 mg/L; 白介素-6: 835.3 pg/mL; PCT: 5.16 ng/mL; ESR: 48 mm/h; 总蛋白: 48.2 g/L, 白蛋白: 21.1 g/L; 空腹血糖: 13.6 mmol/L; 糖化血红蛋白: 6.6%; 钾: 2.93 mmol/L; G 试验: 226 pg/mL; 痰涂片: 较多 G⁺杆菌, 未查见真菌及抗酸杆菌; GM 阴性; TB-IGRA、血培养阴性, T 细胞亚群、免疫全套、凝血、肝肾功正常, 血气分析 (吸氧 3 L/min) pH7.47, PaO₂ 75.6 mmHg, PaCO₂ 42 mmHg; 腹部 B 超: 肝脏囊肿, 腹腔积

液; 心脏彩超: 心包积液 (微量) 肺动脉高压 (中度); 头颅 MRI: 颅内散在缺血灶 (图 1)。入院后给予泰能 0.5 g q 8 h + 斯沃 600 mg q 12 h + 复方新诺明 0.96 g q 6 h, 同时祛痰、护胃、输注人血白蛋白、监测血糖。4 月 20 日痰培养豚鼠肺炎奴卡菌, 故调整治疗为复方新诺明 0.96 q 6 h + 阿米卡星 0.4 g + 泰能 0.5 g q 8 h, 患者体温 38.4℃~38.9℃。4 月 23 日突发气紧加重, 指脉氧 (吸氧 5 L/min) 88%, 血气分析 pH7.37, PaO₂ 61.5 mmHg, PaCO₂ 78 mmHg, 给予无创呼吸机辅助通气 (ST 模式)。病情逐渐加重, 家属拒绝气管插管, 于 4 月 26 日死亡。

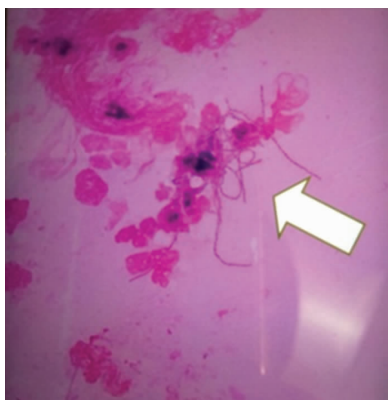
病例 2: 患者男, 52 岁, 因“颜面、颈背及四肢皮疹 8 个月, 四肢乏力 5 个月, 加重 5 d”入院。2015 年 7 月查肌酸激酶 2 468 U/L, 心电图未见异常, 病理诊断符合皮炎, 先后 2 次环磷酰胺 1 200 mg、800 mg 冲击治疗后给予强的松早 35 mg、晚 20 mg, 硫酸羟氯喹 0.2 g bid, 皮疹得以控制。2015 年 10 月 5 日患者受凉后出现咳嗽、咳白黏痰, 并逐渐出现双下肢乏力, 全身散在性脓疱, 最大者约 3 cm × 3 cm, 周围有红晕, 无瘙痒, 按压疼痛, 双下肢肌肉关节疼痛, 双足麻木, 口干、舌头麻木伴发热, 体温最高 39.8℃, 精神差, 饮食及睡眠



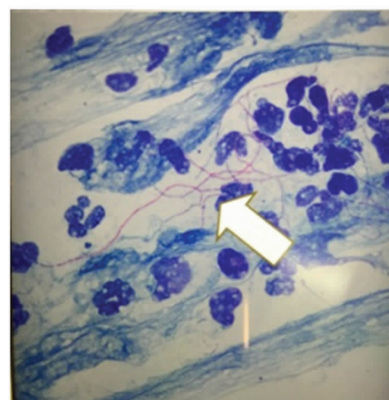
A. 4 月 13 日肺 CT: 两肺磨玻璃影, 团片及结节影部分实变, 两肺多发空洞, 呈蜂窝样改变, 以中下肺为主



B. 4 月 22 日肺 CT: 双下肺病灶较前增多, 血管气管束增粗, 双侧胸腔积液



C. 4 月 20 日痰培养特殊染色: 革兰氏染色阳性



D. 弱抗酸染色均为阳性, 可见串珠样分枝状菌丝

图 1 影像学及特殊染色

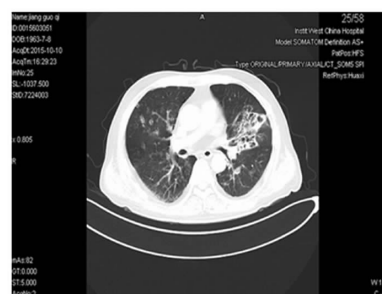
Fig.1 Imaging and special staining

差,二便正常。入院查体:T:39℃,P:109次/min,R:20次/min,BP:120/95 mmHg。神志清楚,急性病容,浅表淋巴结未及肿大。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心腹阴性。双下肢无水肿。双下肢肌力3级,双上肢肌力4级,肌张力正常,病理征未引出。辅助检查:血常规:WBC:11.5×10⁹个/L,N:84.4%,CRP:32.2 mg/L,Hb:144 g/L;PCT:0.8 ng/mL;ESR:37 mm/h;白蛋白:32 g/L;ALP:196 IU/L;GGT:126 IU/L;LDH:354 IU/L;HBDH:338 IU/L;G试验:22.62 pg/mL;GM试验:0.2 GMI;输血全套、寄生虫抗体、EB-DNA、CMV-DNA、痰涂片、痰培养、TB-IGRA 阴性;骨代谢、T细胞亚群、免疫全套、心肌标志物、凝血正常;抗核抗体1:320颗粒型均质型,抗SSA抗体++,抗SSB抗体+,ENA、ANCA、ACA、AKA、CCP及其他抗体阴性。治疗给予万古霉素50万U q6h+帕尼培南倍他米隆1g q12h+卡泊芬净50mg qd+更昔洛韦250mg q12h+甲强龙40mg q12h、羟氯喹200mg q12h,联合保肝护胃、补钙补钾、控制血糖、人血白蛋白等治疗,患者仍有咳嗽,体温在38.5℃左右,血培养(普通药敏实验MIC法及K-B法)均提示:鼻疽奴卡菌属,停用万古霉素、克贝宁及卡泊芬净,改为舒普深3g q12h,联合复方新诺明2片 qid。体温逐渐降至正常,皮疹减退,呼吸道症状、肌肉疼痛及乏力症状消失,于10月21日复查肺CT病灶较前明显吸收(图2),继续口服复方新诺明0.96g qid+泼尼松20mg qd+羟氯喹200mg bid好转出院。于2016年4月28日再次出现乏力,双下肢麻木,无畏寒、发热及咳嗽等症状。肺CT:右肺上叶块影伴空洞,行气管镜检查管腔未见异常,右肺上叶肺泡灌洗液TB-IGRA(T-N)65.98 pg/mL,右肺上叶前段活检:片状坏死,纤维组织增生伴慢性炎细胞浸润散在多核巨细胞,抗酸染色未见结核杆菌,TB-qPCR 未见结核杆菌DNA片段,六氨银染色(-)支持结核分枝杆菌,给予HL2EO方案:异烟肼300mg qd+利福喷丁450mg biw+乙胺丁醇750mg qd+左氧氟沙星500mg qd,头颅MRI增强扫描:右侧颞叶结节状长T1长T2信号影,FLAIR呈高信号,轻度强化,边缘明显。双侧额叶及侧脑室旁多发强化小结节。考虑转移癌或结核或机遇性感染。最终治疗无效死亡。

奴卡氏菌广泛分布于自然环境中,如土壤、水、腐烂的植物和动物等,属放线菌科,革兰阳性需氧菌,具有抗酸性。引起人感染的主要有星型奴卡氏菌、巴西奴卡氏菌和豚鼠奴卡氏菌,其中星型奴卡氏菌在我国最为常见。奴卡菌病中以肺奴卡菌病最为常见,占70%~85%^[1],可经血流播散至全身。侵犯中枢神经系统引起脑奴卡菌病。

奴卡菌病多见于机体免疫功能不全者,如长期使用广谱抗生素、糖皮质激素、糖尿病、肿瘤、器官移植(移植后第一年发病率最高,其中使用环孢素者少于使用激素、肝肾移植少于心肺植)、HIV感染等。Peleg等^[2]研究发现泼尼松每日20mg超过1个月或甲基泼尼松龙1g冲击治疗连续超过2次为奴卡菌病独立的高危因素。此外慢性肺部病变、酗酒、吸毒也是奴卡菌感染的高危因素^[3]。约有30%免疫功能正常者^[4-5]。男女老幼普遍易感。男女比例2:1,大多为成人,平均年龄40

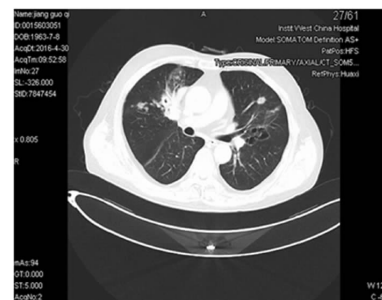
岁。人吸入菌丝片段是主要传染途径,也可经破损的皮肤或消化道进入人体感染。通常为散发病例。本文提供的2例病例均为男性,例1中患者有慢性肺病史,可能存在糖尿病,但



A. 2015年10月10日:双肺多发空洞结节影,双肺少量斑片、条索影,考虑感染病变可能,真菌感染不排除。



B. 2015年10月21日:病灶较前部分吸收



C. 2016年4月30日:右肺上叶前段近肺门处见形态不规则软组织密度影,边缘模糊,周围见多发小结节影

图2 治疗前后CT变化

Fig.2 CT changes before and after treatment

未被早期发现及治疗;例2中患者患有皮炎,长期接受大剂量激素及免疫抑制剂。

肺奴卡菌病理改变为化脓性变化,化脓性肉芽肿伴大量中性粒细胞、浆细胞、组织细胞浸润,组织坏死并形成脓肿,在脓肿内可发现菌丝。肺部病变为急性、亚急性、慢性坏死性炎症,因此临床症状主要表现为发热、咳嗽,早期为干咳、咳痰、咯血及胸痛。65%以上的患者胸片可见异常表现,但有多种变化,无特异性,易被误诊或漏诊^[6]。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%)^[7]。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^[8]。本文中 2 例患者均表现为发热,以中高热为主,热势无明显规律性,均有咳嗽及咳痰症状,例 1 患者肺 CT 表现为快速进展的大片渗出影,部分实变,并多发空洞,呈蜂窝状改变,左下肺支气管局部狭窄,双侧胸腔积液;例 2 患者影像学表现为双肺多发空洞结节影,散在斑片、条索影,双侧少量胸腔积液。

确诊奴卡氏菌病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。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^[9]。例 1 患者痰培养 6 d,例 2 患者血培养延长至 7 d 尚发现阳性结果,常规 48 h 培养阴性。最快速的检测手段是细菌涂片,可发现革兰染色阳性、弱抗酸染色阳性的串珠样分枝状菌丝。革兰染色诊断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 16S rRNA 基因测序及 HSP 65、Sec A1 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^[10]。

对奴卡菌属敏感药物包括磺胺类、氨基糖苷类、部分头孢菌素类、碳青霉烯类和喹诺酮类,可以单用或联用。临床上首选磺胺制剂,如复方磺胺甲噁唑。于免疫功能正常的单纯部感染,疗程 3~6 个月,而存在免疫抑制者,疗程 6~12 个月。目前多个国家陆续有磺胺类药物耐药的病例报道。Uhde 等^[11]对美国 44 个州 10 年间收集的奴卡菌病资料进行回顾性研究,提示 765 株奴卡菌对经验性抗菌药物磺胺甲噁唑(SMZ)和甲氧苄啶—磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)的耐药率分别为 61%和 42%,10 年间星形和皮疽奴卡菌对 TMP-SMZ 的耐药率均升高了 24%,利奈唑胺是唯一 100%敏感的抗生素。与奴卡菌属中其他细菌相比,鼻疽奴卡菌耐药性高,对多数 B-内酰胺类药物耐药。碳氢酶烯类中亚胺培南作用最强。尽管报道奴卡菌体外对磺胺药耐药性增加,但临床上磺胺药治疗奴卡菌病失败的临床报道少见,促使美国进行了 1 项多中心奴卡菌磺胺药耐药性调查。6 个美国主要的实验室分离的 552 株奴卡菌,仅发现 2%分离株对 TMP-SMX 耐药。研究认为奴卡菌体外对磺胺药耐药性的差异可能与不同实验室对体外 MIC 解释差异及缺乏奴卡菌质量控制有关^[12]。因此磺胺类药物仍然是肺奴卡菌病一线治疗药物。本文中 2 例患者均以复方新诺明为首选药物,在此基础上联合阿米卡星或舒普深。例 2

患者服用药物 7 个月后合并出现结核,并发颅内感染的可能最终死亡。

肺奴卡菌病是一种罕见、危重疾病,对于免疫缺陷的患者,奴卡氏菌是常见的重要条件致病菌。对于有易感因素者,常规经验性抗生素治疗无效的肺炎,需考虑奴卡氏菌感染的可能,早诊断、早治疗才能降低病死率。很遗憾,本文中 2 例患者最终均死亡,例 1 患者明确诊断后虽积极给予治疗,但病情仍快速进展,考虑原因可能:①诊断过于滞后,没有早期干预争取时间;②可能是混合感染,不排除合并 G+菌感染或真菌感染的可能。例 2 患者虽抗奴卡菌治疗有效,肺部病灶明显吸收,因免疫力低下半年后合并结核感染,出现颅内感染,导致死亡。有报道 20%肺奴卡菌病会发生神经系统感染,因此哪怕没有症状,也应常规进行筛查。

参 考 文 献

- [1] 邵小华,彭 静. 肺奴卡菌病 2 例诊治分析[J]. 临床肺科杂志, 2015,20 (11):2131-2132.
- [2] Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2007,44(10): 1307-1314.
- [3] Yu X, Han F, Wu J, et al. Nocardia infection in kidney transplant recipients: case report and analysis of 66 published cases[J]. Transpl Infect Dis, 2011,13(4):385-391.
- [4] Kurahara Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, et al. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 59 cases[J]. Respir Investig, 2014,52(3): 160-166.
- [5] Kandi V. Human nocardia infections; a review of pulmonary Nocardiosis[J]. Cureus, 2015,7(8):e304.
- [6] Mehrian P, Esfandiari E, Karimi MA, et al. Computed tomography features of pulmonary nocardiosis in immunocompromised and immunocompetent patients[J]. Pol J Radiol, 2015,80:13-17.
- [7] Chen YC, Lee CH, Chien CC, et al. Pulmonary nocardiosis in southern Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013,46(6):441-447.
- [8] Tsujimoto N, Saraya T, Kikuchi, et al. High-resolution CT findings of patients with pulmonary nocardiosis[J]. J Thorac Dis, 2012,4(6): 577-582.
- [9] 贾 练,刘 丹,梁宗安,等. 肺奴卡菌病的临床特征与诊治分析[J]. 西部医学, 2016,28(1):40-44.
- [10] 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.
- [11] Uhde KB, Pathak S, McCullum J Jr, et al. Antimicrobial-resistant nocardia isolates, United States, 1995-2004[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(12):1445-1448.
- [12] Brown-Elliott BA, Biehle J, Conville PS, et al. Sulfonamide resistance in isolates of *Nocardia spp.* from a US multicenter survey[J]. J Clin Microbiol, 2012,50(3):670-672.

(责任编辑:方 济)