

- [10] 吴暇玉, 汪旭, 曹能, 等. 维生素B12与蛋氨酸缺乏诱发人类淋巴细胞株微核形成[J]. 癌变. 畸变. 突变, 2005(6):18-21.
- [11] THOMAS F, FENECH M. Methylentetrahydrofolate reductase, common polymorphisms, and relation to disease [J]. Vitam Horm, 2008, 79:375-379.
- [12] NAZI F H, SAMEER A S, GANAIE B A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases [J]. Gene, 2014, 533(1):11-20.
- [13] 冯志伟, 侯淑琳, 张晓铮, 等. 叶酸代谢与神经管畸形[J]. 生命的化学, 2020, 40(7):1000-1008.
- [14] 卢菲, 王世杰, 陈祥, 等. 血清叶酸化学发光免疫检测技术及试剂盒的研发[J]. 生物学杂志, 2019, 36(2):98-102
- [15] CHEN X, ZHOU Q, ZHANG T, et al. Development of a sensitive chemiluminescence immunoassay for the quantification of folic acid in human serum [J]. J Anal Methods Chem, 2019, 2019:5402903.
- [16] 贾永娟, 刘春冉, 郑春梅, 等. 叶酸及其代谢物不同检测方法结果比较分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(9):1583-1586.
- [17] 陈伟才, 李忠信, 渠海, 等. 叶酸及维生素B₁₂检测方法的发展及现状[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(5):357-360.
- [18] 沈佩芳, 胡惠敏. 叶酸预防胎儿神经管缺陷的效果观[J]. 中国药业, 2011, 20(11):67-68.
- [19] MEADOWS S. Multiplex biomarker techniques: Multiplex measurement of serum folate vitamers by UPLC-MS/MS [J]. Springer Link, 2017, 1546: 245-256.

29例肺诺卡菌病的临床特征分析

唐癸丹¹, 黄 丹², 吴 东², 李 文^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 广东湛江 524001)

摘要: 目的 总结肺诺卡菌病临床特征。方法 分析29例肺诺卡菌病患者临床表现、影像学特征、治疗、预后。结果 29例肺诺卡菌病患者中, 男16例, 女13例, 发病年龄(62.0±13.9)岁; 均伴有基础疾病, 其中支气管扩张症18例、2型糖尿病8例、肺结核病4例; 10例使用糖皮质激素或免疫抑制剂。常见症状为咳嗽(28例)、咳痰(26例)、发热(15例)、气促(15例)等。胸部影像学表现为斑片状及结节影(24例)、胸膜增厚(17例)、胸腔积液(11例)、纵膈淋巴结肿大(10例)、实变和空洞(各9例)。24例采用复方新诺明联用其他抗生素治疗, 5例用其他抗生素治疗。治疗有效26例(其中2例复发), 3例放弃治疗。结论 肺诺卡菌病多见于结构性肺病、免疫功能受损患者, 对于常规治疗无效的支气管扩张症患者应高度怀疑肺诺卡菌病的可能。

关键词: 肺诺卡菌病; 诺卡菌; 支气管扩张症

中图分类号: R519

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0399-04

Clinical analysis of 29 cases of pulmonary nocardiosis

TANG Gui-dan¹, HUANG Dan², WU Dong², LI Wen^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Objective To summarize the clinical features of pulmonary nocardiosis. Methods Clinical manifestations, radiological features, treatment, and prognosis were analyzed in 29 cases of pulmonary nocardiosis. Results Of 29 cases, 16 were males and 13 females, with mean onset age of 62.0±13.9 years. All patients were accompanied with underlying diseases including bronchiectasis (18 cases), type 2 diabetes (8), and tuberculosis (4), and 10 received glucocorticoids or immunosuppressive agents. Common symptoms were cough (28), expectoration (26), fever (15), and polypnea (15). Chest imaging findings included patchy and nodular shadow (24), pleural thickening (17), pleural effusion (11), mediastinal lymphadenopathy (10), consolidation (9), and cavity (9). Twenty-four patients were treated with combined

收稿日期: 2021-02-23; 修订日期: 2021-05-08

作者简介: 唐癸丹(1993-), 女, 在读硕士生

通信作者: 李 文(1970-), 男, 本科, 主任医师, E-mail: 158850419@qq.com

cotrimoxazole and other antibiotics, while 5 with other antibiotics. Twenty-six cases were effective, with 2 relapses, and 3 gave up. **Conclusion** Pulmonary nocardiosis is more common in patients with structural pulmonary disease and immune impairment, and should be highly suspected in patients with bronchiectasis unresponsive to conventional treatment.

Key words: pulmonary nocardiosis; *Nocardia*; bronchiectasis

诺卡菌(*Nocardia*)属需氧放线菌属,是一种呈分枝丝状、无孢子形成的改良抗酸染色弱阳性和革兰染色阳性杆菌^[1],一般经呼吸道或皮肤伤口侵入,引起局部感染,严重者可经血循环扩散至全身各处器官^[2]。诺卡菌感染所致的疾病被称为诺卡菌病,是一种罕见且严重的感染性疾病。肺是诺卡菌最常侵犯的器官,可导致肺诺卡菌病。然而,肺诺卡菌病的临床特征并无特异性,诊断困难,容易漏诊、误诊。近年文献报道也显示其发病率有所上升,需引起临床医生的高度重视。本研究通过回顾性分析29例肺诺卡菌病患者的临床特征,以期为该病的早期诊断及治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2014年1月1日至2020年12月31日广东医科大学附属医院收治的29例确诊为肺诺卡菌病患者的资料。入选标准:具有肺诺卡菌病相关的临床症状和影像学表现,并在呼吸道分泌物(包括痰涂片、支气管肺泡灌洗液等)或肺组织活检中分离培养出诺卡菌。

1.2 方法

收集病例的临床资料,包括一般临床表现、合并基础疾病、实验室检查指标(血常规、降钙素原、C反应蛋白、红细胞沉降率等)、影像学特征、诊断结论、治疗方法与预后等,并对这些资料进行分析。

2 结果

2.1 一般资料

29例患者中,男16例,女13例;发病年龄14~84岁,平均(62.0±13.9)岁;发病年龄>45岁的有27例(93.1%);2014~2020年分别有2、1、1、0、2、11、12例。

2.2 基础疾病及影响因素

29例患者均合并基础疾病,18例合并2种及以上的基础疾病。其中以合并支气管扩张症最常见(18例,62.1%),其次分别为2型糖尿病(8例)、陈旧性肺结核(4例)、慢性阻塞性肺疾病(3例,其中合并慢性肺心病2例)、真菌性肺炎(3例)、肾病综合征和支气管哮喘(各2例)。同时合并有其他免疫功能严重受

损的疾病有6例,分别合并有艾滋病、重症肌无力、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、膀胱癌、弥漫大B细胞淋巴瘤。10例(34.5%)曾有大量使用过免疫抑制类药物,包括皮质醇类激素,如口服泼尼松和静脉注射甲强龙、地塞米松等(下文简称激素)等,及其他类型的免疫抑制剂,如来氟米特、硫唑嘌呤、他克莫司、吗替麦考酚酯等;其中7例长期有规律使用上述药物,3例则不规律、间断使用激素,其他病例无上述用药史或不详。

2.3 临床症状及影像学表现

临床表现包括咳嗽28例,咳痰26例,发热15例,气促15例,咯血7例,胸痛3例,胸闷2例,心悸1例。29例均行胸部CT检查,影像学表现为斑片状、结节影24例,胸膜增厚17例,胸腔积液11例,纵膈淋巴结肿大10例,实变9例,空洞9例,条索影6例,团块影5例。

2.4 实验室检查及细菌病原学结果

29例中有69.0%患者的血沉增快;62.1%中性粒细胞比例和C反应蛋白升高;34.5%降钙素原升高,有脓毒症风险;48.3%患者出现白细胞计数升高和血清白蛋白水平下降。肺诺卡菌病的确诊主要以呼吸道标本的病原学结果为依据,其中5例只在呼吸道分泌物涂片下见疑似诺卡菌的细菌,结合其临床特征并排除其他疾病后确诊为肺诺卡菌病;其余24例(82.8%)呼吸道分泌物培养均为阳性。

2.5 治疗与转归

以磺胺类药物(复方新诺明)为主联合用药治疗的病例有24例,3例联合使用了其他抗生素治疗,常用的依次为碳青霉烯类(亚胺培南9例、美罗培南6例、比阿培南1例)、头孢菌素类(头孢哌酮他唑巴坦8例、头孢噻肟舒巴坦3例、头孢孟多1例)、喹诺酮类(左氧氟沙星6例、莫西沙星3例)、恶唑烷酮类(利奈唑胺6例)、氨基糖苷类(阿米卡星2例)等;单药治疗(青霉素类)仅1例。疗程约7d~6个月。本组治疗有效26例(包括症状好转、复查胸部影像学好转或呼吸道标本中未检出诺卡菌),但有2例(均合并支气管扩张症)治疗后复发,其中1例4a后复发的患者目前仍继续治疗,另1例半年后复发的患者因重症肺炎、呼吸衰竭病情危重自动出院失访。其余3例确诊时已

发展为重症肺炎(2例合并肾病综合征和慢性肾脏病,1例合并慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症),其中2例自动出院失访,1例已死亡。

3 讨论

诺卡菌是一种机会致病菌,其感染较少见,近6 a 我院收治的肺诺卡菌病从1例到12例不等。国外诺卡菌病的发病率目前也不明确,西班牙一项研究显示每家医院每年度大约有6~9例肺诺卡菌病^[3]。但亦有研究认为诺卡菌病并不罕见,主要是由于漏诊、误诊才错估其发病率。结合本组资料发现,2019年以来该病明显增多,这可能与免疫功能下降的人群增多,感染诺卡菌的概率增大有关,且随着纤维支气管镜技术的广泛使用和实验室检验方法技术的不断改进,提高了诺卡菌病原学的检出率。

本组研究患者的男女比例是1.2:1,可能与合并基础疾病的性别比例分布有关^[14]。29例患者中发病年龄分布范围较广泛,主要以中老年为主。患者的临床症状不典型,以咳嗽、咳痰、发热、气促多见,影像学表现多样,以斑片状及结节影最为多见,常表现为胸膜增厚、胸腔积液、纵膈淋巴结肿大、实变和空洞等,难以与其他肺部感染疾病鉴别,与宋秀杰等^[9]报道的结果相似。在实验室检查指标中,不少患者的白细胞计数、中性粒细胞比例、降钙素原和C反应蛋白水平升高,与其他感染性疾病相似,并无特异性;而大部分患者出现了血沉加快,似可作为诺卡菌感染的检测指标,但应与肺结核病相鉴别。本组48.3%患者出现血清白蛋白水平下降,提示免疫力低下可能是感染诺卡菌的危险因素之一。肺诺卡菌病的症状及辅助检查无明显特异性,难以与其他细菌所引起的肺炎鉴别,无法在病程的早期作出正确的诊治,可能会导致病程延长、病情加重。

目前,痰培养等病原学检查仍是诊断肺诺卡菌病的重要手段。但诺卡菌也能在气道定植,当病原学结果阳性,却没有任何症状、体征、影像学改变时,可认为是定植,但这很少见^[1]。值得注意的是,若在免疫功能低下患者的呼吸道标本中检出诺卡菌,则不能单纯地认为是定植菌或标本污染,应再进一步检查明确。由于诺卡菌生长缓慢,在特殊培养基上需3~5 d才可生长,最长的需要3周,分离和培养比较困难^[14-15],所以并不是患者的痰培养都有阳性结果。本研究中5例患者无痰培养阳性结果,可能与培养时间不足有关。82.8%患者都通过痰培养的阳性结果确诊,该方法具有便捷、无创、无侵入性等优点。但仍有少数病例需

通过纤支镜痰、肺泡灌洗液培养才能得以确诊。此外,诺卡菌还需与同样是抗酸染色阳性的结核分枝杆菌鉴别。肺诺卡菌病的症状和影像学特征与肺结核病相似,若患者曾患肺结核病就更难区分^[6]。当患者予经验性抗结核治疗效果不佳时应高度怀疑是否有诺卡菌感染的可能。因此,当病原学结果仅提示抗酸染色弱阳性或者高度怀疑但多次行病原学检查阴性时,应再反复、多次地留取痰标本或行支气管内镜进一步取呼吸道分泌物进行送检,并尽可能延长培养时间。现有的高通量测序技术能对大多数诺卡菌分离株进行快速、可靠的鉴定,当诊断困难时可进一步行基因测序检查^[7]。一般来说需要2次及以上合格的痰标本或者其他呼吸道标本培养出诺卡菌时才能确诊,但是若没有病原学结果或者仅仅只有痰涂片阳性结果,又无法用其他疾病去解释病情时,需结合临床诊治,避免延误治疗。

诺卡菌通常发生在免疫功能抑制的宿主中。本文所有病例均合并有基础疾病,以伴有支气管扩张症最多见,其中仅合并支气管扩张症就有10例,与Chen等^[8]报道相似。支气管扩张患者预先存在的肺部结构异常会导致呼吸免疫防御系统功能障碍,且支气管上的细菌定植改变了纤毛运动性并导致上皮损伤,也可促使诺卡氏菌感染^[9],提示合并结构性肺疾病尤其是支气管扩张症是感染诺卡菌的危险因素之一。有研究表明,免疫抑制药物的治疗剂量与诺卡菌病呈正相关,是感染诺卡菌的高危因素之一^[10]。本研究中部分患者在发病前都曾予大量的糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗。当有结构性肺病及长期接受免疫抑制剂治疗的患者经规范抗感染治疗后无效时,应警惕诺卡菌感染的可能,需多次行病原学检查或行经验性治疗。

因缺乏前瞻性对照试验,诺卡菌病的最佳抗菌治疗方案目前尚未确定,且因为诺卡菌表现出不同的体外抗菌药物敏感性,其抗感染治疗必须要个体化^[10]。目前肺诺卡菌病的治疗仍首选磺胺药物^[11],它对多数诺卡菌敏感。但近年来也有不少研究发现,磺胺类耐药率有增加趋势,在单用磺胺类治疗失败后,多采取以磺胺类为主的多药治疗方案。本研究的大部分患者年龄较大,部分患者免疫功能低下、病情复杂,因此多采用以复方新诺明为主的联合用药,疗效较好。研究发现,利奈唑胺对所有诺卡氏菌物种和菌株均有体外活性,较敏感,治疗效果明显^[12]。因此当单用磺胺类药物或经验性联合用药的治疗效果不佳或疾病复发时,可考虑联用利奈唑胺加强抗诺卡菌治疗,但也

要注意利奈唑胺本身及联用复方新诺明后的不良反应。当诺卡菌病仅累及肺部且免疫功能正常的患者应接受6~12个月的抗诺卡氏菌治疗;而对于有免疫功能抑制的患者,疗程应持续至少1 a,且若病情允许应尽可能减少免疫抑制药物的剂量^[13-14]。本研究多数病例抗感染治疗不规律,不能达到最佳的治疗效果,因此应对患者做好相关的宣教工作,并定期进行随访,动态了解患者治疗后的效果和病情变化,提醒患者应遵医嘱行规范治疗,定期复诊,避免出现病情加重、反复。本研究中大部分患者经抗感染治疗后病情好转或痊愈;复发患者有2例,均合并有支气管扩张症,但其免疫功能正常,这与国外的一些研究不同结果不同^[15-17]。这也提示了支气管扩张症等结构性肺病是复发的高危因素,可能与此类患者的肺部条件更利于诺卡菌定植和生长有关。所以,合并有结构性肺病的患者需规范、足量地抗感染治疗,并尽可能延长疗程,定期复查病原学及影像学检查。本研究认为肺诺卡菌的预后较好。但国外一些研究显示诺卡菌感染的病死率较高,可达38.7%,其认定肺诺卡菌预后较差^[11]。对于诺卡菌病,早期的识别是关键。本组所有病例诺卡菌感染的病灶均局限于肺部,尚并未发现有播散至其他器官。而全身播散性肺诺卡菌病因败血症,预后极差,病死率高,因此诺卡菌是否播散也是影响肺诺卡菌预后的重要因素之一。

肺诺卡菌在临床上并不常见,本研究目的在于积累临床经验,总结发病特点,有利于我们早期识别和诊断肺诺卡菌。但本文仍存在不足之处,第一,病例数少,收集的临床资料不完整,未能进行统计学分析;第二,未能对诺卡菌作出分型,且缺乏诺卡菌药敏感试验结果,因此无法获知本院收治患者的诺卡菌的菌种分布及其药敏性、耐药性。

参考文献:

- [1] WILSON J W. Nocardiosis: Updates and clinical overview [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(4):403-407.
- [2] PIAU C, KERJOUAN M, LE MOUËL M, et al. First case of disseminated infection with *Nocardia cerraensis* in a human [J]. Clin Microbiol, 2015, 53(3):1034-1037.
- [3] ERCIBENGOA M, JORDI CÀMARA, TUBAU F, et al. A multicentre analysis of *Nocardia pneumonia* in Spain: 2010-2016[J]. Int J Infect Dis, 2020, 90: 161-166.
- [4] 毛雅云, 陈磊, 翁恒. 肺诺卡菌病25例临床特征分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6):613-617.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] HUANG T, CHEN Y, ZHANG J, et al. Rapid and accurate diagnosis of brain abscess caused by *Nocardia asiatica* with a combination of Ziehl-Neelsen staining and metagenomics next-generation sequencing[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(1): 355-357.
- [8] CHEN Y C, LEE C H, CHIEN C C, et al. Pulmonary nocardiosis in southern Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013, 46(6):441-447.
- [9] FUJITA T, IKARI J, WATANABE A, et al. Clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(11):738-743.
- [10] MARGALIT I, GOLDBERG E, ARI Y B, et al. Clinical correlates of nocardiosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):14272.
- [11] LYNCH J P, REID G, CLARK N M. *Nocardia* spp.: A rare cause of pneumonia globally [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(4):538-554.
- [12] NATALIE D, GRIGG M J, MCGUINNESS S L, et al. Safety and outcomes of linezolid use for Nocardiosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(4):ofaa090.
- [13] 张淑香, 钱玉婷. 诺卡菌感染9例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4):356-360.
- [14] MARGALIT I, LEBEAUX D, TISHLER O, et al. How do I manage nocardiosis?[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(4): 550-558.
- [15] HEMMERSBACH-MILLER M, STOUT J E, WOOD-WORTH M H, et al. *Nocardia* infections in the transplanted host[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(4):e12902.
- [16] COUSSEMENT J, LEBEAUX D, DELDEN C V, et al. Nocardia infection in solid organ transplant recipients: A multi-center european case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2017, 63(3):338-345.
- [17] MAJEED A, BEATTY N, IFTIKHAR A, et al. A 20-year experience with nocardiosis in solid organ transplant (SOT) recipients in the Southwestern United States: a single-center study[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(4):e12904.