呼吸危重症 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001145

奴卡菌病 2 例及国内 67 例临床特征分析

汪 露[1],韩晓黎[2]

（重庆医科大学附属第一医院 1. 第一分院呼吸内科,重庆 400015;2. 呼吸内科,重庆 400016）

【摘 要】**目的**:总结奴卡菌病的临床特征,探讨其早期诊断及合理治疗方案,以提高临床诊治成功率。**方法**:报道我院收治确诊的 2 例奴卡菌病的临床表现、治疗和转归,并以“奴卡菌病”为关键词检索维普网、万方数据库、中国知网数据库(2002 年 12 月至 2016 年 6 月),以“Nocardiosis”搜索 PubMed 数据库。**结果**:共检索到国内已发表确诊为奴卡菌病病例 67 例。男 40 例,女 27 例;病变局限于肺 40 例,播散至皮肤 13 例,播散至脑 4 例,播散至心包 1 例,播散 2 个器官以上 5 例,肺外 4 例。主要危险因素为免疫抑制剂用药史 36 例、肺部疾病 9 例、HIV6 例、器官移植 2 例。肺部影像学主要表现为斑片 28 例、结节 22 例、空洞 17 例、胸水 13 例、实变 11 例、肿块 7 例。确诊通过无菌体液 37 例、痰培养 16 例、支气管镜 10 例、肺穿 4 例、活检 2 例。单用磺胺治疗 25 例,好转 17 例;以磺胺为基础联合用药治疗 25 例,好转 14 例。磺胺无效改为利奈唑胺治疗 5 例,好转 5 例。**结论**:奴卡菌病患者临床表现缺乏特异性,无菌体液、组织送检能提高奴卡菌诊断率。治疗首选磺胺,对于免疫功能低下的患者早期主张联合用药,存在中枢神经系统感染患者应选利奈唑胺等血脑屏障穿透性好的药物。早期联合用药、足疗程使用能提高患者生存率。

【关键词】奴卡菌病;磺胺;利奈唑胺

【中图分类号】R379.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-08-27

Clinical characteristics of nocardiosis: 2-case reports and 67-case analysis in China

Wang Lu[1], *Han Xiaoli*[2]

(*1. Department of Respiratory, the First Branch of The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To summarize the clinical characteristics of the nocardiosis and to discuss the early diagnosis and reasonable treatments, in order to improve the success rate of clinical diagnosis and treatment. ***Methods***: Two cases of nocardiosis treated in our hospital were reported on their clinical manifestation, treatments and outcome. VIP, Wan fang Data and CNKI (December the 2002 to June the 2016) were screened with nocardiosis as the key word, while PubMed database was searched with nocardiosis as the key word. ***Results***: Totally 67 cases of patients who were diagnosed as nocardiosis were screened in China, including 40 male cases and 27 female cases. The lesions were limited in lung in 40 cases, spread to the skin in 13 cases, to the brain in 4 cases, to the pericardium in 1 case, to more than 2 organs in 5 cases, and to extrapulmonary area in 4 cases. Major risk factors included the medication history of immunosuppressant drugs in 36 cases, lung diseases in 9 cases, HIV in 6 cases and organ transplantation in 2 cases. Pulmonary imaging performance included patch in 28 cases, nodules in 22 cases, cavity in 17 cases, pleural effusion in 13 cases, consolidation in 11 cases and tumor in 7 cases. The confirmed diagnosis was carried out by sterile body fluids in 37 cases, sputum culture in 16 cases, bronchoscopy in 10 cases, pulmonary puncture in 4 cases and biopsy in 2 cases. Twenty-five cases were given single sulfanilamide treatment, and 17 cases were improved; while 25 cases with sulfanilamide-based combination treatment, 14 cases were improved. Linezolid was used in 5 cases when the sulfanilamide was invalid, and 5 cases were all improved. ***Conclusion***: Nocardiosis lacks of specific manifestation, and sterile internal body fluid or tissue biopsy could improve its diagnostic rate. Sulfanilamide is preferred; combined therapy is suggested for immunocompromised patients in early stage; while for patients with central nervous system infection, drugs with better penetration to blood brain barrier such as linezolid are considered. Early combined therapy and full-term treatment could improve patient's survival rate.

【Key words】nocardiosis; sulfanilamide; linezolid

作者介绍:汪 露,Email:252174867@qq.com,
研究方向:呼吸感染性疾病。

通信作者:韩晓黎,Email:hxl093@163.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170103.1651.042.html (2017-01-03)

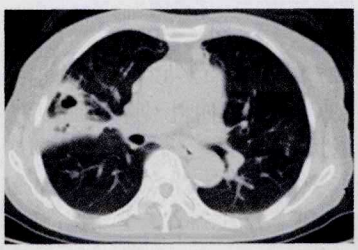
奴卡菌病(Nocardiosis)是由奴卡菌引起的一种少见的系统性感染疾病，其中播散性奴卡菌病患者病死率高、预后差。目前，随着免疫抑制剂使用及免疫功能缺陷患者的增加，奴卡菌病的报道逐年增多。但因其临床表现不典型，实验室条件限制，每年因奴卡菌导致误诊的病例较多。本文对我院确诊的 2 例奴卡菌病患者临床资料及奴卡菌病相关文献进行总结，探讨奴卡菌病的早期诊断及治疗方法，为临床医生提供参考。

1 资料与方法

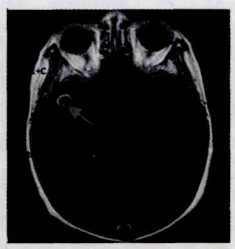
1.1 病例资料

病例 1：患者，女，66 岁，农民，有田间劳作史，因“阵发性咳嗽伴活动后气促 1+月”于 2012 年 11 月 15 日入院。入院 2 个月前确诊为特发性血小板减少性紫癜，口服泼尼松 25 mg bid 治疗。当地医院予以抗感染、化痰等治疗，症状缓解不明显。胸部 CT 提示慢支炎肺气肿，双肺炎性改变，右肺中叶及左肺下叶实变。支气管镜检查未见新生物，抽吸液未见癌细胞及结核杆菌。继续莫西沙星 0.4 g/d 抗感染 1 周后复查胸部 CT：双肺片状实变影、条索状及结节状密度增高影，考虑感染性病变可能性大。与前片比较，左肺上叶、右肺中叶及左下叶病灶可见坏死及空洞形成(图 1A)。2012 年 11 月 20 日痰培养回示：耐甲氧西林金葡菌，诊断为金黄色葡萄球菌肺炎。调整为万古霉素 500 mg 静滴 bid 抗感染，抗感染 14 d 后复查胸部 CT 病变无明显变化，头颅增强 MRI 示：右侧颞叶、左侧枕叶异常信号影，增强后呈环形强化，考虑感染性病变可能，小脓肿(图 1B)。出现反复高热，右侧腰部、左侧臀部皮下包块，触痛，行超声考虑脓肿形成，穿刺送细菌培养。12 月 10 日脓液细菌培养回示奴卡菌属。改为复方磺胺甲恶唑 4 片口服每天 3 次 2 周治疗病情好转。出院后 2 周自行停药，2 个月后电话随访死亡。

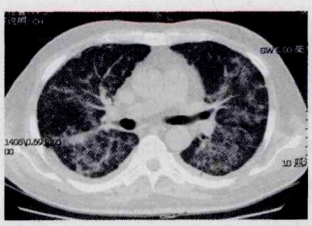
病例 2：患者，男，43 岁。因“反复咳嗽、咳痰、发热 2 月，加重伴呼吸困难、胸痛半月”于 2013 年 8 月 15 日入院。6+月前确诊“过敏性紫癜、紫癜性肾炎”，口服甲泼尼龙片 52 mg/d 治疗，每半月减 1 片，至入院时减为甲泼尼龙 24 mg/d 治疗。院外痰培养为洛菲氏不动杆菌，给予抗感染 2 周治疗无缓解。入院前 1 d 突发全身抽搐、意识丧失，持续 10 min 后自行好转。查体左肺呼吸音降低，双侧臀部可见多处皮肤结节、溃疡，左侧臀部可见一小窦道。入院后，患者病情进行性加重，出现呼吸衰竭，给予无创呼吸机辅助通气。2 次痰培养示正常菌群。皮肤溃疡分泌物找抗酸杆菌阴性，细菌培养阴性。胸部 CT：左肺尖后段大片实变影，其内数个空洞形成，双肺磨玻璃影，考虑感染性病变(图 1C)；双侧胸腔少量积液；右侧胸壁见梭形软组织包块。胸部包块 B 超考虑脓肿可能。头颅磁共振、头颅 CT：右顶枕叶结节影，考虑感染性病变，脑脓肿可能(图 1E、F)。支气管镜肺泡灌洗检查镜下未见明显异常，送检肺孢子菌、真菌、细菌、抗酸杆菌、脱落细胞均为阴性。2013 年 8 月 20 日右胸壁脓肿穿刺抽液微生物培养回示星形奴卡氏菌属。给予利奈唑胺 0.6 g q12 h、头孢曲松 2 g/d 抗感染治疗 2 周后体温降至正常，呼吸衰竭纠正出院。出院后继续口服利奈唑胺 0.6 g q 12 h，无明显药物不良反应，2个月后肺部病变吸收(图 1D)，颅内脓肿缩小(图 1G)，出现视物模糊药物副作用，改为复方磺胺甲恶唑 3 片每天 3 次治疗 1 年无复发，无明显药物不良反应。



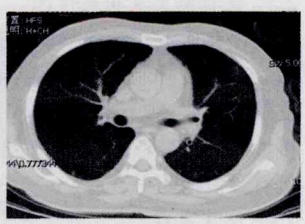
A. 病例 1 右肺上叶实变、空洞



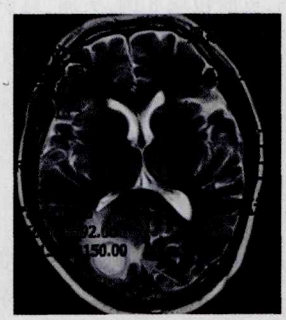
B. 病例 1 右侧颞叶强化结节



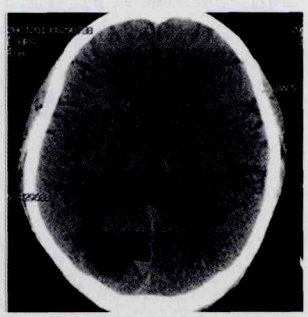
C. 病例 2 双肺磨玻璃影



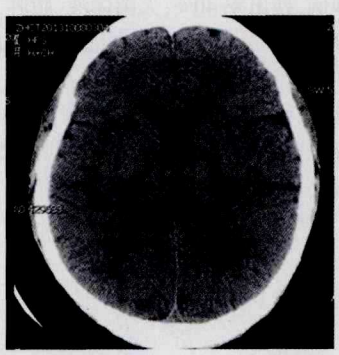
D. 病例 2 利奈唑胺 + 头孢曲松治疗后好转



E. 病例 2 磁共振右枕叶结节



F. 病例 2CT 右枕叶结节



G. 病例 2 利奈唑胺 + 头孢曲松治疗后好转

图 1 病例 1 和 2 的肺部、头颅影像学表现

Fig.1 Case 1, 2 imaging findings of lung and head

1.2 方法

本研究组对维普网、万方数据库、中国知网数据库 2002 年 12 月到 2016 年 6 月文献进行检索，剔除资料描述不完整病例，共检索出 52 篇文献，确诊奴卡菌病 67 例（包括我院收治的 2 例），对这 67 例患者临床资料进行分析，资料处理主要为描述性分析，采用 SPSS 12.0 软件进行均数、标准差及比率等数据的计算。

2 结 果

2.1 基本资料

67 例中，男 40 例，女 27 例，年龄 17~81 岁，平均年龄（47±16）岁。地域分布在北京、内蒙古、四川、湖北等地，无统计学差异。其中职业史为农民的有 11 例。病变局限于肺部 40 例，由肺内播散至皮肤 13 例，播散至脑 4 例，播散至心包 1 例，播散（皮肤、脑、腹腔、心脏等）2 个器官以上 5 例；肺外 4 例。

2.2 既往病史及用药情况

存在血液系统疾病、肾脏疾病、自身免疫系统疾病使用激素等免疫抑制剂 36 例、存在肺部疾病（慢性阻塞性肺病、支气管扩张、肺囊肿、肺结核）9 例、HIV6 例、器官移植 2 例、慢性乙肝携带者 2 例、无基础疾病 9 例。22 例播散病例中 18 例有激素用药史。

2.3 临床表现

67 例患者中，咳嗽 43 例，发热 43 例，咳痰 32 例，胸痛 13 例，呼吸困难 12 例，咯血 3 例，皮肤包块 8 例，头痛、意识障碍 5 例。

2.4 影像学检查

67 例患者中，63 例描述肺部影像学表现，伴有肺部斑片影 28 例（41%），结节影 22 例，空洞 17 例，胸腔积液 13 例，实变 11 例，肿块影 7 例，磨玻璃影 6 例，淋巴结肿大 4 例。

2.5 实验室检查

67 例患者中描述白细胞增高 54 例；经脓肿穿刺脓液培养检出病原菌 18 例，痰培养 16 例，支气管镜 10 例，血培养 8 例，胸水积液 7 例，心包积液 2 例，肺穿 4 例，活检 2 例。痰培养送检 40 例，检出率 40%；无菌体液（脓肿、胸水、血液）送检 37 例，检出率 89%。67 例中，有细菌药敏试验的 6 例。

2.6 治疗及预后

67 例确诊后，单用磺胺治疗 25 例，好转 17 例；以磺胺为基础联合用药治疗 25 例，好转 14 例。磺胺无效改为利奈唑胺治疗 5 例，好转 5 例。67 例患者中，死亡 11 例，死亡率 16.4%，其中 8 例为播散病例。

3 讨 论

奴卡菌属于放线菌属，有分枝结构，为革兰阳性需氧菌，常具有抗酸性。生长在土壤、腐烂的植被、动物粪便、淡水等有机物质中，可分布于世界各地，无地域差别[1]。带菌的灰尘、土壤或食物可通过呼吸道、消化道及皮肤破口进入人体，局限或经血循环播散至其他器官。

奴卡菌主要致病菌包块星形奴卡菌（*Nocardiaasteroides*）、巴西奴卡菌（*N. brasiliensis*）、豚鼠奴卡菌（*N. caviae*）等，星形奴卡菌占 80%以上。人体对奴卡菌的清除主要依赖吞噬细胞，在细菌入侵的早期阶段，激活体内巨噬细胞和 T 淋巴细胞，形成细胞免疫应答，阻止感染播散并杀死细菌。因此，奴卡菌被认为是一种条件致病菌，细胞免疫缺陷患者为奴卡菌感染的危险因素，包括恶性肿瘤、HIV 感染、器官移植、长期接受类固醇或其他免疫剂药物治疗的患者。近年来，免疫功能正常感染的报道越来越多，John 的文献提到约 1/3 的奴卡菌感染患者发生在免疫功能正常者[2]。无免疫缺陷患者中多有慢性阻塞性肺病、肺囊性纤维化、肺结核、支气管扩张等基础疾病，文献报道可能与支气管结构破坏和支气管黏膜防御力减退、免疫功能下降有关[3]。本文中有 9 例患者无基础疾病，但有长期接触土壤、家畜的职业史，由此，有泥土、粉尘密切接触史可能为奴卡菌感染的危险因素。

奴卡菌感染人体后，可表现为急性、亚急性或慢性化脓性疾病。按感染部位的不同，可分为肺奴卡菌病、皮肤奴卡菌病、颅内奴卡菌病、播散性奴卡菌病，以肺奴卡菌病常见。肺奴卡菌病主要表现为咳嗽、中高热、咳痰、胸痛、呼吸困难等，临床表现多不典型。约 1/3 的肺奴卡菌病患者可通过血行播散侵入脑、皮肤、腹腔、肝等部位，形成迁徙性脓肿，最常见的血行播散部位是皮肤、中枢神经系统，导致播散性奴卡菌病，主要见于免疫功能低下或缺损患者。皮肤奴卡菌病多由破损的皮肤接触带菌的土壤所致，表现为皮肤浅表溃疡、脓肿或蜂窝组织炎，与葡萄球菌或链球菌感染相似[4]。颅内影像学表现可类似脑肿瘤或脑梗死，临床可表现为头晕、头痛、恶心、呕吐、癫痫发作、意识障碍、偏瘫等[2]。奴卡菌肺部表现形态多样，以渗出、结节、空洞、实变、肿块常见。肺部渗出影可为磨玻璃影、斑片、条索影，大部分以实变为主。结节可为单个或多个、结节大小不等、可表现为双肺粟粒结节。肺内肿块影易误诊为中央型或周围型肺部肿瘤。因为化脓性炎症和坏死，故肺实变影和肿块影病灶坏死排出后常形成空洞。当累积胸膜时，可出现胸腔积液。以上病变可单一或同时出现，或呈进展过程。需与金葡萄肺炎、肺结核、肺脓肿、肺癌相鉴别。本组中初期误诊为大叶

性肺炎 2 例，肺结核 5 例，侵袭性肺曲霉病 5 例，肺癌 2 例，Wegner 肉芽肿 1 例。

奴卡菌病实验室检查无特异性，多有白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白升高。微生物学涂片若发现革兰染色阳性纤细分枝杆菌的菌丝体和长杆菌，抗酸染色弱阳性，可初步确定为奴卡菌，可与结核分枝杆菌鉴别[5]。病理检查为化脓性炎症，确诊有赖于患者组织或体液分泌物中分离鉴定奴卡菌，以无菌体液如脓肿穿刺物、血液、胸水、心包积液等培养阳性率较高，痰培养阳性率偏低。奴卡菌生长缓慢，在需氧培养下多数需 5~7 d，有时需 4~6 周[6]。细菌室做常规培养观察时间短，且口腔菌群生长使奴卡菌生长受抑，可能是痰培养阳性率低的主要原因。因此，对于诊断不明或可疑奴卡菌感染的病例应尽量选取无菌体液，及时与微生物实验室沟通并适当延长培养时间，提高检出率。国外一些研究人员希望通过检测血清特异性抗体以提高奴卡菌诊断率，但大量实验证明此方法特异性低，存在假阳性，主要原因是与结核分枝杆菌存在低效价的交叉反应。此外，也有学者应用 PCR 探针、DNA 测序等分子生物学手段缩短了检测时间、提高准确率，但因实验室条件、检测费用等因素限制其在临床使用[6]。

Brown-Elliott 等[6]发现过去 50 年奴卡菌病的治疗中，首选磺胺类药物治疗，方案：磺胺嘧啶 6~10 g/d，分 4 次口服，病情控制后可减量至 4 g/d。还可选用复方新诺明，方案：三甲氧苄氨嘧啶 10~20 mg/(kg·d)、磺胺甲恶唑 50~100 mg/(kg·d)，分 2 次口服。但近年来磺胺耐药率有所增加，Uhde 等分析了 1995 至 2004 年美国疾病预防控制中心收集的 765 株奴卡菌，发现对 SMZ 和 TMP-SMZ 的耐药率分别为 61%和 42%[7]。对磺胺耐药或有禁忌的患者可选择的药物包括：阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、头孢曲松、头孢噻肟、米诺环素、莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、替加环素、阿莫西林克拉维酸钾[8]。其中，利奈唑胺对所有已知致病奴卡菌属均有抗菌活性，适用于播散型、中枢神经系统感染、其他药物失败患者，但因其高额的费用，存在骨髓抑制、外周神经毒性、乳酸酸中毒等远期副作用仍未得到广泛应用[9]。本文中使用利奈唑胺治疗患者 5 例，均为颅脑播散型奴卡菌病，均治疗有效，副反应表现为视物模糊者 2 例，骨髓抑制者 1例，其中 2 例因不耐受药物副作用或经济费用换药。奴卡菌感染患者多存在基础疾病或免疫功能低下，多主张联合用药，待临床症状缓解后可使用单药维持治疗，以减少疾病的复发率。对于中枢神经系统感染的患者，还应选择对血脑屏障通透性高的药物，如头孢曲松、利奈唑胺。免疫功能正常、无中枢神经系统感染者疗程为 6~12 个月，免疫缺陷或中枢神经系统感染者疗程至少 12 个月[2]。奴卡菌病的预后与感染部位、严重程度和患者的基础状况有关，若及时治疗，肺奴卡菌病的治愈率大约为 90%，有中枢神经系统受累者 1 年死亡率较高。

综上所述，奴卡菌病是一种临床少见疾病，近年来有增多趋势。好发于恶性肿瘤、HIV 感染、器官移植、长期接受类固醇或其他免疫剂药物治疗的患者。奴卡菌病临床及体征缺乏特异性，误诊率高，结合本文病例，存在免疫功能低下，胸部 CT 提示斑片、结节、空洞、实变影，伴有皮肤、脑等多部位脓肿形成，常规抗感染治疗无效者，需考虑奴卡菌病。确诊有赖于细菌培养、菌种鉴定。无菌体液、组织送检培养提高阳性率。奴卡菌病治疗首选磺胺，存在中枢神经系统感染应选取血脑屏障穿透性好药物，有免疫缺陷或中枢神经系统感染者疗程更长，播散性奴卡菌病死亡率高。实验室如何早期分离鉴定奴卡菌仍需更多的实验研究和探索。

参 考 文 献

[1] Mari B, Monton C, Mariscal D, et al. Pulmonary nocardiosis: Clinical experience in ten cases[J]. Respiration, 2001, 68(4): 382-388.

[2] Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(4): 403-407.

[3] Rivière F, Billhot M, Soler C, et al. Pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients: can COPD be the only risk factor?[J]. Eur Respir Rev, 2011, 20(121): 210-212.

[4] Lerner PI. Nocardiosis[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(6): 891-903.

[5] Matulionyte R, Rohner P, Uckay I, et al. Secular trends of Nocardia infection over 15 yeas in a tertiary care hospital[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(8): 807-812.

[6] Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(2): 259-282.

[7] 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.

[8] Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, et al. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different Nocardia species identified by molecular methods[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(3): 1102-1104.

[9] Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of Nocaedia infection[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(3): 313-318.

（责任编辑：冉明会）