

豚鼠耳炎诺卡菌肺部感染病例1例

李晨¹, 李蓉², 李立^{3*}

¹青海大学附属医院老年医学, 青海 西宁

²青海大学附属医院全科医学, 青海 西宁

³咸阳市第一人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

摘要

肺诺卡菌病临床较为少见, 且常继发于COPD、免疫缺陷、糖尿病、肿瘤疾病或长期使用激素及免疫抑制剂药物患者, 并且也有国内外报道正常健康人也可见该病的发生, 但很少见, 该病的影像学易与结核、肿瘤、真菌感染等混淆, 现有临床诊断方法较少, 目前主要以寻找病原菌为主要确诊方法, 而该菌培养周期长易被漏诊, 同时一些痰液净化溶液对诺卡氏菌属有毒, 特别是氢氧化钠、N乙酰半胱氨酸和苯扎氯铵, 会出现假阴性结果。本文主要通过报道青海大学附属医院收治的豚鼠耳炎诺卡菌肺部感染病例1例, 并搜索国内外相关文献, 对国内外现有诊疗方案进行探讨, 希望能给予临床医生及研究者们对诺卡菌病有进一步的认识, 方便后期临床工作进行顺利进行。

关键词

豚鼠耳炎诺卡菌, 诺卡病, 肺炎

Pulmonary Infection Caused by Nocardia Otitidis: A Case Report

Chen Li¹, Rong Li², Li Li^{3*}

¹Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

²General Practice, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

³Department of Neurology, The First People's Hospital of Xianyang, Xining Qinghai

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: Apr. 28th, 2022

Abstract

Pulmonary candidiasis is rare in clinical practice, and is often secondary to COPD, immunodeficiency.

*通讯作者。

ciency, diabetes, tumor diseases or patients who have been treated with hormones and immunosuppressive agents for a long time. It has also been reported at home and abroad that the occurrence of the disease can also be seen in normal healthy people, but it is rare. The imaging of the disease is easy to be confused with tuberculosis, tumors, fungal infections, etc. There are few existing clinical diagnostic methods. At present, the main diagnostic method is to find the pathogen, and the culture cycle of the bacterium is long and easy to be missed. At the same time, some sputum purification solutions are toxic to *Nocardia*; especially for sodium hydroxide, N acetylcysteine and benzalkonium chloride, false negative results will occur. In this paper, we mainly report a case of *Nocardia otitidis pulmonary* infection in guinea pigs admitted to the Affiliated Hospital of Qinghai University, and search the relevant domestic and foreign literatures to discuss the existing diagnosis and treatment options at home and abroad, hoping to give clinicians and researchers a further understanding of Nocardiosis and facilitate the smooth progress of clinical work in the later stage.

Keywords

Nocardiosis Otitidiscaviarum, Pneumonia, Nocardia

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由诺卡氏菌引起的人类诺卡氏菌病是一种普遍存在的土传细菌，是一种与免疫功能障碍密切相关的罕见肉芽肿病。临床上可从亚临床感染到急性发病进而危及生命[1]，肺、脑和皮肤常受累，在 HIV 感染者、器官移植受者和长期使用皮质类固醇、免疫抑制剂治疗的患者中常出现[2]。

2. 病例资料

患者，男，59岁，因反复咳嗽、咳痰、胸闷、气喘6年，加重2周于2022年03月09日入住青海大学附属医院呼吸与重症医学二科。曾于我院中医科、青海省人民医院多次住院，既往诊断为慢性阻塞性肺病，并给予抗感染、改善通气等治疗，出院后胸闷、气喘明显时吸入沙丁胺醇进行治疗，其后咳嗽、咳痰、胸闷、气喘症状仍反复出现，且持续性加重，2021年6月经他人推荐自行购买双水平通气呼吸机改善呼吸功能，但患者仍时感胸闷、气喘，不能剧烈活动。2周前受凉后症状加重，咳嗽、咳痰症状较轻，痰量较少，为白色粘痰，不易咳出，夜间不能平卧，双下肢无水肿，遂入我院。既往史：无高血压、糖尿病、传染性疾病等其他病史。入院查体：神志清，精神欠佳，呼吸急促，口唇无发绀，桶状胸，双肺呼吸音粗，双肺可散在干湿啰音；心率82次/分，心律不齐，偶可闻及期前收缩，约2次/分，未及病理性杂音；腹软，无压痛、反跳痛；双下肢无水肿。既往辅助检查：胸部CT（2021年6月21日，见图1）：双肺散在小气肿；左肺上叶尖后段条索灶；前降支中段局部官腔略窄，少许软斑。入院初步诊断：慢性阻塞性肺病急性发作。

3. 就诊过程

入院当天(2021-03-09)急查结果如下：血气分析：氧分压 64 mmHg；血细胞压积 35%；氧含量 15.2 mmol/L；呼吸指数:0.00；氧合指数:305 mmHg；氧饱和度 93%；血红蛋白 117 g/L；阴离子间隙 20.5 mmol/L。

血常规:白细胞计数 $8.74 \times 10^9/L$;中性粒细胞计数 $6.59 \times 10^9/L$,中性粒细胞 75.5%;淋巴细胞百分比 16.2%;单核细胞计数 $0.69 \times 10^9/L$;嗜酸性粒细胞百分比 0.1%;血小板计数 $77 \times 10^9/L$ 。肝功:直接胆红素 $3.5 \mu\text{mol/L}$ 。电解质:磷 0.71 mmol/L 。凝血:活化部分凝血酶原时间(APTT) 33.8 s,纤维蛋白原含量(FIB) 5.020 g/L ,纤维蛋白原凝结时间[FIB(s)] 4.1 s,PT、PT%、PTR、INR、TT及D-二聚体未见异常。肾功、心功、降钙素原、肌钙蛋白I、NT-proBNP正常。(2022-03-10至2022-03-17)检查结果:C反应蛋白 30.40 mg/L 。血沉 16.00 mm/h 。肿瘤七项:癌胚抗原(CEA) 10.05 ng/ml ,铁蛋白 365.30 ng/ml ,CA125、CYFRA21-1、SCC、ProGRP、NSE未见异常。PPD试验、结核分枝杆菌抗体IgG抗体、 γ 干扰素释放实验、G+M试验、呼吸道感染病原体IgM抗体、痰一般细菌培养(首次痰结果)未见异常。24小时动态心电图(较2021年室性早搏减少):窦性心律,房性早搏4个,室性早搏1299个,其中1297个单发室早,1次成对室早,2阵室性二联律,26阵室性三联律,心率变异性正常。胸部CT(2022-03-11,见图1):右肺上叶尖段团块样密度增高影,范围约 $2.4 \times 2.5 \text{ cm}$,局部CT值约51 HU,边缘毛糙伴周围微量渗出;双肺纹理稍增重;肺气肿;右肺中叶内侧段及左肺上叶下舌段少许慢性炎症;纵隔内多发轻度肿大并趋于钙化淋巴结影。入院先后给予布地奈德、硫酸特布他林、异丙托溴铵雾吸,稳心颗粒口服,头孢哌酮钠、多索茶碱、盐酸氨溴索、甲泼尼龙静滴进行治疗,治疗后症状缓解不明显,且于2022年03月17日出现发热症状,体温 38.1°C ,考虑与感染有关,暂给予口服布洛芬及物理降温,并行血培养。(2022-03-18至2022-03-20)检查结果如下:痰一般细菌培养(第二次痰标本结果):豚鼠耳炎诺卡菌。血常规:白细胞计数 $10.41 \times 10^9/L$;中性粒细胞计数 $6.59 \times 10^9/L$,中性粒细胞 78.2%;淋巴细胞百分比 11.9%;单核细胞计数 $0.96 \times 10^9/L$;嗜酸性粒细胞百分比 0.2%;红细胞计数 $4.11 \times 10^9/L$;血小板计数 $84 \times 10^9/L$ 。血沉: 55.00 mm/h 。肝肾功能:直接胆红素 $8.1 \mu\text{mol/L}$,总蛋白 61.1 g/L ,白蛋白 37.8 g/L ,肌酐 $51 \mu\text{mol/L}$ 。电解质:钠 135.1 mmol/L ,钙 2.09 mmol/L ,钾 2.68 mmol/L ,磷 0.75 mmol/L 。凝血:活化部分凝血酶原时间(APTT) 37.5 s,纤维蛋白原含量(FIB) 5.714 g/L ,纤维蛋白原凝结时间[FIB(s)] 4.3 s,凝血酶时间(TT) 24.3 s,PT、PT%、PTR、INR、D-二聚体及降钙素原未见异常。根据痰一般细菌培养结果,调整抗感染治疗方案为复方新诺明 12.8 g/次(药物剂量根据体重计算而来) Q6D口服及利奈唑胺 0.6 g Q12H静滴进行治疗,其后未出现发热症状。2022-03-22胸部增强CT(图2)结果回归示:右肺上叶尖段浅分叶软组织病灶伴周围少许渗出,右肺上叶尖段软组织大小约 $2.46 \times 2.43 \text{ cm}$,平均局部测得CT值约为51 HU,增强后CT值约为71 HU,病灶内散在小空泡出现;双肺小叶中心及间隔旁型肺气肿;右肺中叶内侧段及间隔旁肺气肿;右肺中叶内侧段及左肺上叶下舌段少许慢性炎症,左肺上叶尖后段纤维条索灶。

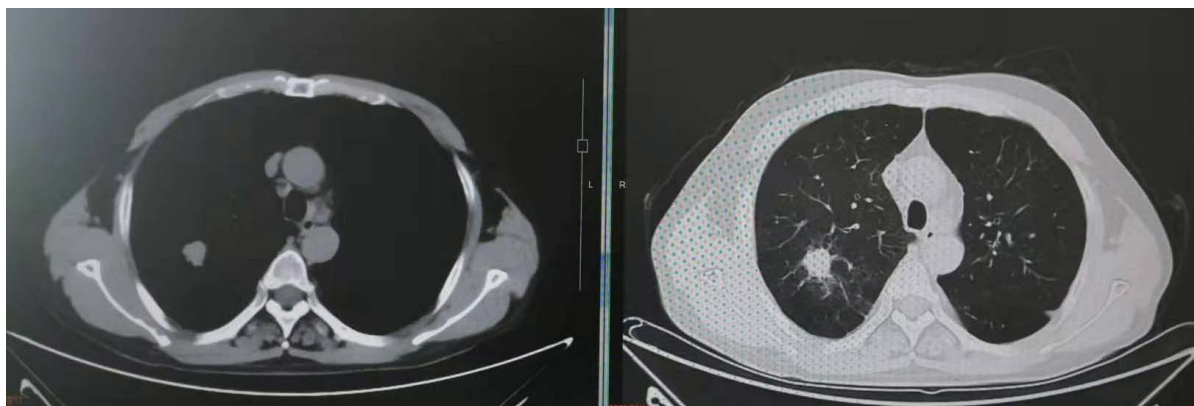


Figure 1. Chest CT showed a mass-like increased density shadow in the apical segment of the right upper lobe with rough margins and surrounding trace exudation

图 1. 胸部 CT 显示右肺上叶尖段团块样密度增高影,边缘毛糙伴周围微量渗出

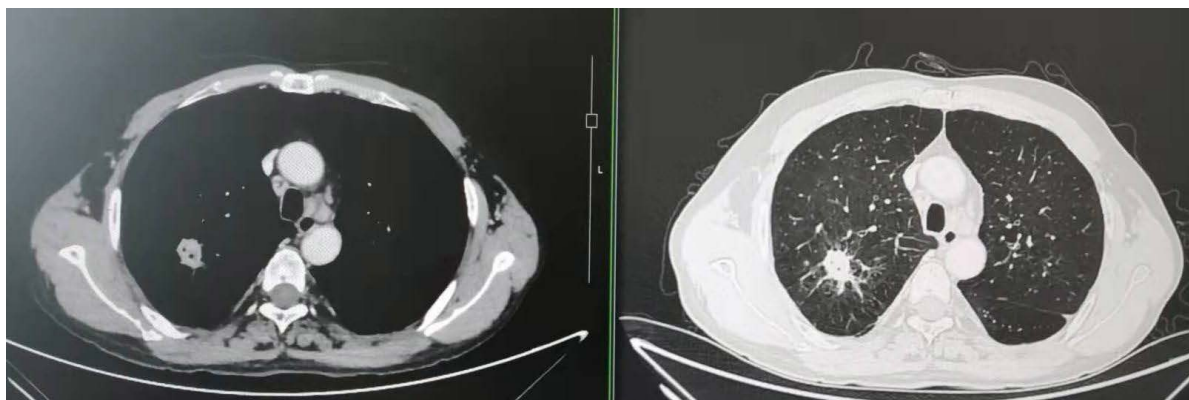


Figure 2. Contrast-enhanced CT of the chest showed a shallow lobulated soft tissue lesion with a little surrounding exudation in the apical segment of the right upper lobe, and scattered small vacuoles appeared in the lesion

图 2. 胸部增强 CT 显示右肺上叶尖段浅分叶软组织病灶伴周围少许渗出，病灶内散在小空泡出现

4. 临床表现

诺卡菌病可表现为皮肤疾病、肺部疾病及其他部位疾病，当细菌接种于皮肤时，通常通过穿刺或伤口，细菌也可由肺部吸入并进入肺部或从这些初始感染灶播散，扩散到其他器官。皮肤或皮下诺卡菌病变通常表现为不断扩大的结节、蜂窝织炎和溃疡性引流病变。一部分皮肤诺卡菌病发展为霉菌球。这些病变是慢性、进展缓慢和无痛性的，通常发生在下肢，表现为肿胀、破坏性肉芽肿、畸形、皮下结节和流脓的鼻窦[1]。在大多数情况下，感染后，免疫系统可中和这种细菌，个体保持无症状或患有轻度自愈性疾病，通常无法确诊。而肺诺卡菌病的典型表现包括咳嗽、发热、呼吸困难、疲乏和胸痛[3]。在放射学水平上，可表现为肺部肿块(有或无空洞)、网状结节浸润、间质浸润、肺叶实变和胸腔积液[4]，常与侵袭性真菌感染、结核、恶性肿瘤等影像学表现不宜区分，而诺卡病可常出现肺实变影或肿块影中出现低密度影或空洞[5] [6] [7]，此特点是可作为其区别于普通细菌性肺炎的重要表现。还有免疫功能正常的个体中，相当数量的患者患有由诺卡菌属引起的角膜炎。角膜炎通常发生在角膜接触镜配戴者的角膜损伤后，导致病原体接种。表现为炎性眼病、疼痛、畏光和视力障碍。如果未治疗或误诊，可能导致眼内炎[1]。诺卡菌属对中枢神经系统具有特殊的趋向性，当播散发生在那里时，会形成脑脓肿，通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描[8]可见，临床表现可为头痛、癫痫发作、精神状态改变、意识模糊、共济失调或局灶性神经功能缺损可能出现。

诺卡病从原发感染灶开始，可经血行潜在地播散到体内任何器官，播散发生后，死亡率和发病率急剧增加。有研究发现在孤立的诺卡菌病皮肤和肺部病例中，原发感染灶的播散发生率约为 45% [9]，此外，在皮肤感染播散的患者中，最易累及的器官是最接近感染部位的淋巴结，通常表现为浅表无痛性蜂窝织炎或脓肿伴局部淋巴结肿大，进展缓慢[4]。诺卡菌属引起的角膜炎患者，除 1 例外，不表现为播散性疾病。此外，15% 的患者报告出现播散性疾病，未确定感染的主要部位。在 12% 的病例中，播散发生在多个器官，在 11% 的病例中，皮肤诺卡菌病引起骨受累，通常为骨髓炎。部分患者累及 CNS、肌肉、肺、唾液腺或卵巢等其他器官。当原发性肺部感染发生播散时，62% 的患者发生 CNS 诺卡菌病，15% 发生多器官播散，12% 的患者疾病播散至最近的淋巴结，还有其他器官受累，如骨骼或纵隔。

还有研究观察发现，孤立性诺卡菌病不会在人与人之间发生，暴发罕见，自 80 年代以来，英国、法国、日本、德国和美国仅报告了少数暴发，所有患者均在医院住院并接受一定程度免疫抑制[5] [10]-[15]，这一观察表明，发生诺卡菌病的主要危险因素是宿主的免疫状态，而不是不同诺卡菌菌株的毒力。有研究发现，男女患病比例约为 2:1 至 3:1 [16]，并有证据表明雌性激素雌二醇在体外可抑制巴西诺卡菌的生

长,表明该激素的存在可能导致观察到的性别差异[17],且鉴于诺卡菌属在土壤中生长,这种性别差异亦有可能是由于不同的生活方式和职业暴露的所致。此外,还可能是未确诊的 X 连锁免疫缺陷的指征。在年龄患病分布上,孤立性诺卡菌病患者在各年龄组间分布均匀,31~40 岁和 51~60 岁的患者数量略有增加,这种年龄分布表明,当暴露于病原体环境中时,没有任何特定年龄组显示更易感。且与其他感染性疾病不同,诺卡菌病不是一种地域性疾病,在 6 大洲 44 个不同国家均发现了孤立性诺卡菌病患者,美国、印度和墨西哥报告的病例最多。并且所有报告的病例 2 均为散发性病例,且这些病例不是来自近亲结婚,或者除 1 例患者[18]外,无近亲结婚指征,这些患者均未进行免疫学或遗传学研究,以寻找原发性免疫缺陷病(PID)或其他遗传缺陷。在分布于 6 大洲(除南极洲外)的 44 个不同国家。可见于全世界。

5. 治疗方案探讨

目前治疗方案单一药物治疗,以磺胺或复方新诺明为一线药物,除上述两种药物进行单一治疗外,有国外研究还发现,72%的孤立性诺卡菌病患者接受 TMP-SMX 治疗,8%接受氨基糖苷类抗生素阿米卡星治疗,最后 18%接受其他药物治疗,如 β -内酰胺类抗生素亚胺培南或青霉素类抗生素奈夫西林等。然而,还有约一半接受 TMP-SMX 治疗的患者将该治疗与其他药物联合使用。该联合治疗包括 36%的病例中的阿米卡星、22%的病例中的氨苯砜、7%的病例中的 β -内酰胺类抗生素奈夫西林和 5%的病例中的恶唑烷酮利奈唑胺。在现有研究中,单一药物治疗诺卡病和联合药物治疗诺卡病有效率和预后率目前尚未有相关文献报道。在一线药物磺胺类药物 1943 年正式使用之前,在诺卡菌病患者中观察到的死亡率为 76%。实施后,死亡率降至 46% [19]。70 年代中后期,复方新诺明开始进入临床使用中,其优点是在肺、血液和中枢神经系统中易于达到抗菌浓度[20]。但 TMP-SMX 治疗是否比磺胺类药物更有效仍存在争议[21]。此外,利奈唑胺、阿米卡星、亚胺培南、喹诺酮类、莫西沙星、三代头孢、阿莫西林克拉维酸、妥布霉素等亦具有治疗作用,但诺卡菌属的抗菌药物敏感性因种类不同而异,其中诺卡菌属中的 *N. otitidiscaviarum* 及 *N. niigatensis* 可对 β 内酰胺类药物(如头孢曲松、亚胺培南)高度耐药,而对阿米卡星、氟喹诺酮类、磺胺类药物敏感,*N. farcinica* 对第三代头孢类药物及亚胺培南具有抗药性[22],因此确定诺卡菌属种类对抗生素的敏感性很重要。

目前现有的治疗方案倾向于根据病人是否对药物过敏、感染部位、感染是否播散、是否使用免疫抑制剂、自身免疫状态等进行个体化治疗,如一些人对 TMP-SMX 过敏,有时在治疗开始后观察到,这会给学生带来额外的风险[23]。对免疫力极其低下、播散性感染患者或磺胺类药物过敏患者可选择阿米卡星、亚胺培南、三代头孢类药物作为替代药物。对于皮肤感染,TMP-SMX 应给药 1~3 个月,对于肺部感染,可给药 6~12 个月,还有文献报道针对肺部感染,若使用磺胺类药物治疗,对免疫功能正常,局限的肺诺卡菌病,治疗时间为 6 周;对于免疫抑制者,至少需治疗 6 个月。对于播散性感染,尤其是中枢神经系统(CNS)播散者,应给药至少 12 个月,甚至更长时间,取决于疾病的进展[24]。对 AIDS 患者,则要求 ≥ 12 个月;对于免疫抑制者,建议低剂量维持治疗。而药物的给药方式因疾病类型而异,在皮肤或角膜炎患者中,治疗主要是局部给药,而在肺部或播散性,主要以口服给药为主,而最严重的病例,需采用静脉给药。还有 18.3%的病例采用抗生素联合手术干预治疗。大多数手术类型包括淋巴结、CNS、肺或四肢受累区域的清创或引流,还有其他干预措施,如截肢。在治疗过程中还有研究发现,长期使用 TMP-SMX 治疗诺卡菌病出现了许多副作用,常见的有:恶心、呕吐、腹泻、牙龈增生[25]、急性胰腺炎[26]、骨髓抑制、肝毒性和肾功能不全[23] [27]等。

6. 讨论

诺卡菌属是普遍存在的土传需氧微生物,属于一大类细菌,即需氧放线菌,已鉴定出超过 80 种不同

的诺卡菌, 其中至少 33 种具有致病性[28]。在孤立性诺卡菌病患者中最常见的菌种包括: 巴西奈瑟菌、小行星奈瑟菌、粉尘奈瑟菌、耳盘病奈瑟菌、反式缬氨酸奈瑟菌、北津奈瑟菌, 其中约 90% 的巴西奈瑟菌病例为皮肤感染[29]。大多数诺卡菌感染是由吸入引起的, 但有些可能是直接接触土壤后经皮接种获得的。诺卡菌属可从肺实质(尤其是上叶)或从皮肤感染部位经血行播散至脑、肾脏、关节、骨骼、软组织和眼睛, 引起播散性诺卡菌病[4]。细菌播散与免疫系统受损相关, 如细胞介导的反应和巨噬细胞功能[2]。因此, 接受皮质类固醇治疗且巨噬细胞和 T 细胞功能下降的患者以及接受英夫利西单抗(一种巨噬细胞和 T 细胞凋亡诱导剂)等免疫抑制剂治疗的患者有发生诺卡菌病的风险[30]。需要持续免疫抑制治疗、播散性感染和中枢神经系统受累[31]是预后不良的相关因素。并且尽管进行了治疗, 但在 23.1% 的患者中, 该疾病仍无法治愈, 转为慢性, 在首次发作后复发会出现视力模糊、神经功能损伤、截肢或严重瘢痕等。此外, 还有 5.7% 的患者死于诺卡菌病引起的并发症。即使在没有其他共病的患者中进行适当的治疗, 但这些患者的结局, 也说明了这种疾病的严重性, 也说明了早期诊断的重要性, 以及对诺卡菌病更好的诊断和治疗方案的需求。目前诺卡菌病诊断主要依据诺卡菌属的分离与鉴定, 痰、胸水、脓液、肺泡灌洗液均可作为细菌标本, 而血液推荐作为细菌标本, 因该菌虽可通过血液进行脑、脾、肾等远处器官播散, 但菌血症少见, 血培养一般为阴性, 而血管如中央静脉导管内异物, 是目前唯一可确定的诺卡菌菌血症的危险因素[32]。加之该菌生长缓慢, 一般要求培养 4 周, 通常实验室培养时间为 48 h, 漏检率高[33], 理想情况下, 培养应保持 46 周, 并且一些痰液净化溶液对诺卡氏菌属有毒, 特别是氢氧化钠、N 乙酰半胱氨酸和苯扎氯铵[2]。因此寻找快速诊断的方法是后期研究者的方向, 目前直接革兰染色可提供快速诊断, 有助于启动经验治疗。肺诺卡菌病易误诊为肺结核, 用改良抗酸染色(1% 硫酸)可区分诺卡菌属和分枝杆菌属, 也成为检验方式之一。而目前鉴定不同诺卡菌属的最常用分子生物学方法是 16S rRNA 或 hsp65 的基因测序。还有指南建议联合 MALDITOF 质谱、基因测序, 并最终进行基因组测序[34], 如二代基因测序技术(NGS)、高通量基因测序技术等。但不幸的是, 大多数诊断实验室没有这些能力, 这也是后期研究者需要研究的方向。

参考文献

- [1] McNeil, M.M. and Brown, J.M. (1994) The Medically Important Aerobic Actinomycetes: Epidemiology and Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*, **7**, 357-417. <https://doi.org/10.1128/CMR.7.3.357>
- [2] Lerner, P.I. (1996) Nocardiosis. *Clinical Infectious Diseases*, **22**, 891-903. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.6.891>
- [3] Chen, J., Zhou, H., Xu, P., et al. (2014) Clinical and Radiographic Characteristics of Pulmonary Nocardiosis: Clues to Earlier Diagnosis. *PLoS ONE*, **9**, Article e90724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090724>
- [4] Simpson, R.S. and Read, R.C. (2014) Nocardiosis and Actinomycosis. *Medicine*, **42**, 23-25. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.10.012>
- [5] Hardak, E., Yigla, M., Berger, G., et al. (2012) Clinical Spectrum and Outcome of Nocardia Infection: Experience of 15-Year Period from a Single Tertiary Medical Center. *The American Journal of the Medical Sciences*, **343**, 286-290.
- [6] Stack, W.A., Richardson, P.D., Logan, R.P., et al. (2001) Nocardia asteroides Lung Abscess in Acute Ulcerative Colitis Treated with Cyclosporine. *American Journal of Gastroenterology*, **96**, 2255-2256.
- [7] Arora, G., Friedman, M. and Macdermott, R.P. (2010) Disseminated Nocardia Nova Infection. *Southern Medical Journal*, **103**, 1269-1271.
- [8] Steinbrink, J., Leavens, J., Kauffman, C.A., et al. (2018) Manifestations and Outcomes of Nocardia Infections: Comparison of Immunocompromised and Nonimmunocompromised adult Patients. *Medicine*, **97**, Article ID: e12436. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012436>
- [9] Martínez-Barricarte, R. (2020) Isolated Nocardiosis, an Unrecognized Primary Immunodeficiency? *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 590239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590239>
- [10] Lovett, I.S., Houang, E.T., Burge, S., et al. (1981) An Outbreak of Nocardia Asteroides Infection in a Renal Transplant Unit. *Quarterly Journal of Medicine*, **50**, 123-135.
- [11] Houang, E.T., Lovett, I.S., Thompson, F.D., et al. (1980) Nocardia Asteroides Infection—A Transmissible Disease.

- Journal of Hospital Infection*, **1**, 31-40.
- [12] Sahathevan, M., Harvey, F.A., Forbes, G., *et al.* (1991) Epidemiology, Bacteriology and Control of an Outbreak of Nocardia Asteroids Infection on a Liver Unit. *Journal of Hospital Infection*, **18**, 473-480.
- [13] Exmelin, L., Malbruny, B., Vergnaud, M., *et al.* (1996) Molecular Study of Nosocomial Nocardiosis Outbreak Involving Heart Transplant Recipients. *Journal of Clinical Microbiology*, **34**, 1014-1016. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.4.1014-1016.1996>
- [14] Blümel, J., Blümel, E., Yassin, A.F., *et al.* (1998) Typing of Nocardia Farcinica by Pulsed-Field Gel Electrophoresis Reveals an Endemic Strain as Source of Hospital Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, **36**, 118-122. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.118-122.1998>
- [15] Kachi, S., Okazaki, M., Takeda, H., *et al.* (2006) Outbreak of Nocardia Farcinica Infection with the Same Pattern in Randomly Amplified Polymorphic DNA Analysis. *Journal of Hospital Infection*, **62**, 502-506. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.02.004>
- [16] Matulionyte, R., Rohner, P., Uçkay, I., *et al.* (2004) Secular Trends of Nocardia Infection over 15 Years in a Tertiary care Hospital. *Journal of Clinical Pathology*, **57**, 807-812. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.016923>
- [17] Hernandez-Hernandez, F., Lopez-Martinez, R., Mendez-Tovar, L.J., *et al.* (1995) Nocardia Brasiliensis: *In Vitro* and *In Vivo* Growth Response to Steroid Sex Hormones. *Mycopathologia*, **132**, 79-85. <https://doi.org/10.1007/BF01103779>
- [18] Mufti, P. and Jamil, B. (1995) Pneumonia Caused by Nocardia Caviae in a Healthy Neonate. *Journal of Pakistan Medical Association*, **45**, 272-273.
- [19] Murray, J.F., Finegold, S.M., Froman, S., *et al.* (1961) The Changing Spectrum of Nocardiosis. A Review and Presentation of Nine cases. *American Review of Respiratory Disease*, **83**, 315-330.
- [20] Cook, F.V. and Farrar Jr., W.E. (1978) Treatment of Nocardia Asteroides Infection with Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Southern Medical Journal*, **71**, 512-515.
- [21] Wallace, R.J., Septimus, E.J., Williams, T.J., *et al.* (1982) Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Treatment of Infections Due to Nocardia. *Reviews of Infectious Diseases*, **4**, 315-325. <https://doi.org/10.1093/clinids/4.2.315>
- [22] Glupczynski, Y., Berhin, C., Janssens, M., *et al.* (2006) Determination of Antimicrobial Susceptibility Patterns of Nocardia spp. From Clinical Specimens by Etest. *Clinical Microbiology and Infection*, **12**, 905-912.
- [23] Nguyen, A.T., Gentry, C.A. and Furrh, R.Z. (2013) A Comparison of Adverse Drug Reactions between High- and Standard-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole in the Ambulatory Setting. *Current Drug Safety*, **8**, 114-119. <https://doi.org/10.2174/1574886311308020004>
- [24] Welsh, O., Vera-Cabrera, L. and Salinas-Carmona, M.C. (2013) Current Treatment for Nocardia Infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **14**, 2387-2398. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.842553>
- [25] Caron, F., Meurice, J.C., Dore, P., *et al.* (1997) Gingival Hyperplasia: A New Side Effect Associated with Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TML-SMX) Treatment in Pulmonary Nocardiosis. *Therapie*, **52**, 73-74.
- [26] Bartels, R.H., van der Spek, J.A. and Oosten, H.R. (1992) Acute Pancreatitis due to Sulfamethoxazole-Trimethoprim. *Southern Medical Journal*, **85**, 1006-1007.
- [27] Wilson, J. and Nocardiosis, W. (2012) Updates and Clinical Overview. *Mayo Clinic Proceedings*, **87**, 403-407. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
- [28] Brown-Elliott, B.A., Brown, J.M., Conville, P.S., *et al.* (2006) Clinical and Laboratory Features of the Nocardia spp. Based on Current Molecular Taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews*, **19**, 259-282. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.259-282.2006>
- [29] Law, B.J. and Marks, M.I. (1982) Pediatric Nocardiosis. *Pediatrics*, **70**, 560-565. <https://doi.org/10.1542/peds.70.4.560>
- [30] Morelli, J. and Wilson, F.A. (2000) Does Administration of Infliximab Increase Susceptibility to Listeriosis? *American Journal of Gastroenterology*, **95**, 841-842.
- [31] Beaman, B.L. and Beaman, L. (1994) Nocardia Species: Host-Parasite Relationships. *Clinical Microbiology Reviews*, **7**, 213-264. <https://doi.org/10.1128/CMR.7.2.213>
- [32] 杨柳, 马迎民. 肺豚鼠耳炎诺卡菌病 1 例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(9): 697-699.
- [33] Deepa, R., Banu, S.T., Jayalakshmi, G., *et al.* (2016) Pleuropulmonary Nocardiosis due to Nocardia Otitidiscaviarum in a Debilitated Host. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **59**, 240-242. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.182011>
- [34] Conville, P.S., Brown-Elliott, B.A., Smith, T., *et al.* (2018) The Complexities of Nocardia Taxonomy and Identification. *Journal of Clinical Microbiology*, **56**, e01419-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01419-17>