

特发性膜性肾病合并肺巴西奴卡菌及肺炎克雷伯杆菌感染1例并文献复习

杨照玉¹, 王志奎²

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南

²临沂市人民医院, 山东 临沂

收稿日期: 2022年4月20日; 录用日期: 2022年5月15日; 发布日期: 2022年5月23日

摘 要

奴卡菌感染肺部组织可引起肺奴卡菌病, 主要感染免疫系统功能低下者。本例患者通过经皮肺穿刺活组织病理学检查和痰培养, 确诊膜性肾病后肺巴西奴卡菌病, 后血培养示肺炎克雷伯杆菌, 予以抗感染治疗后好转出院。本文通过分析一例临沂市人民医院肺巴西奴卡菌病患者的诊治过程, 总结了该病病原学特征、易感人群、组织及影像改变、细菌学检查和治疗方案, 以期提高临床医生对该病的认识, 早期识别, 以降低该病误诊率, 及时诊治, 改善预后。

关键词

巴西奴卡菌, 肺部感染, 特发性膜性肾病, 肺奴卡菌病, 肾病综合征

A Case of Idiopathic Membranous Nephropathy Complicated with Pulmonary Infection by *Nocardia brasiliensis* and *Klebsiella pneumoniae* and Literature Review

Zhaoyu Yang¹, Zhikui Wang²

¹Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Ji'nan Shandong

²Linyi People's Hospital of Shandong Province, Linyi Shandong

Received: Apr. 20th, 2022; accepted: May 15th, 2022; published: May 23rd, 2022

文章引用: 杨照玉, 王志奎. 特发性膜性肾病合并肺巴西奴卡菌及肺炎克雷伯杆菌感染 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4402-4413. DOI: 10.12677/acm.2022.125638

Abstract

Nocardia infection of lung tissue can cause pulmonary nocardiosis, mainly infecting people with weakened immune systems. The patient in this case was diagnosed with post-membranous nephropathy pulmonary nocardiosis through percutaneous lung biopsy and sputum culture, and the latter blood culture showed *Klebsiella pneumoniae*. After receiving anti-infective treatment, the patient improved and was discharged. In this paper, by analyzing the diagnosis and treatment process of a patient with pulmonary brazilian nocardiosis, the etiological characteristics, susceptible population, tissue and imaging changes, bacteriological examination and treatment plan of the disease were summarized, in order to improve clinicians' understanding of the disease, early stage identification, in order to reduce the rate of misdiagnosis of the disease, timely diagnosis and treatment, and improve the prognosis.

Keywords

Nocardia brasiliensis, Pulmonary Infection, Idiopathic Membranous Nephropathy, Pulmonary Nocardiosis, Nephrotic Syndrome

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

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是引起肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)最主要的病因[1]。病因未明者称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)。IMN 在临床上需要长期使用激素联合免疫抑制剂治疗, 会导致机体免疫功能下降, 继发感染风险高[2]。

奴卡菌(*Nocardia*)是一类不常见革兰阳性需氧菌, 具有弱抗酸性, 属放线菌目。细胞免疫是人体抵御奴卡氏菌病的主要防御机制。奴卡菌病的发生可由多种疾病引起, 如肿瘤、慢性阻塞性肺病、人类免疫缺陷病毒感染、器官移植、长期应用激素及免疫抑制剂等, 这些疾病导致细胞免疫功能低下或缺陷[3]。

肺奴卡菌病(pulmonary nocardiosis, PN)是奴卡菌导致的肺部化脓性肉芽肿炎性病变[4], 可呈急性、亚急性或慢性起病, 以慢性多见[5]。

由于我国基层医院临床检验技术人员缺乏经验, 奴卡氏菌生长的特殊性, 肺部症状的非特异性, 以及奴卡氏菌病培养诊断方法的低敏感性, 在临床实践中容易漏检[6]。

现将本院收治的 1 例特发性膜性肾病合并巴西奴卡菌及肺炎克雷伯杆菌感染患者的诊疗和分析过程做如下报道, 主要旨在探讨巴西奴卡菌感染的病原学特征、易感人群、组织及影像改变、细菌学检查和治疗方案, 以期提高临床医师及实验室医师对该病的认识, 早期识别, 以降低该病误诊率, 及时诊治, 改善预后。

2. 病例资料

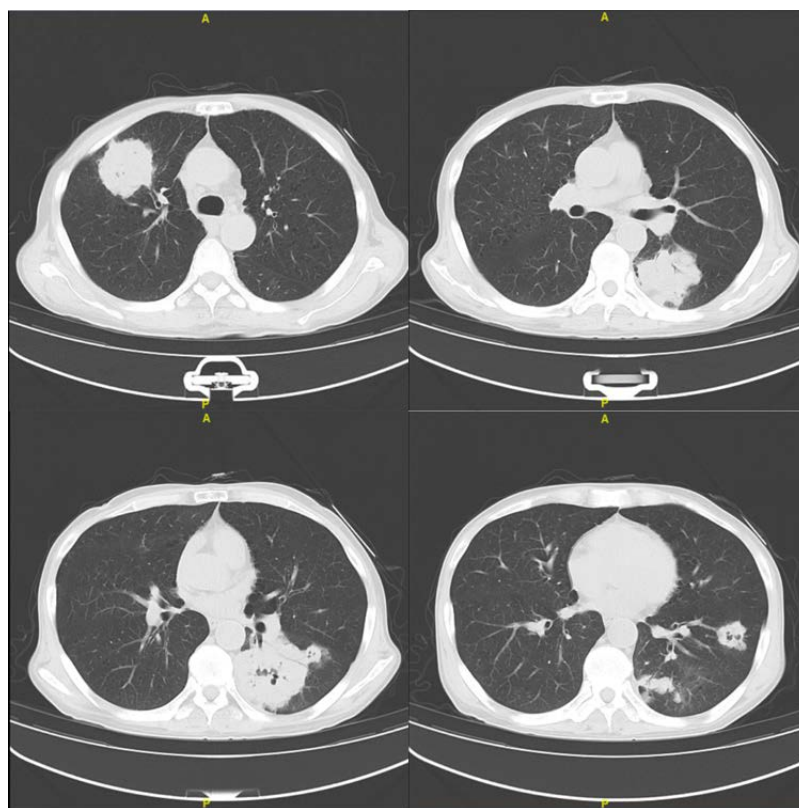
患者, 男, 60 岁, 农民, 有膜性肾病史 3 个月, 因“发热伴咳嗽、咳痰 7 天”于 2021 年 06 月 16 日入院。患者入院前 7 天无明显诱因的出现间断发热, 每天 1 次, 体温在 39℃左右, 伴咳嗽, 咳黄色粘痰, 无寒战, 无胸痛、胸闷、憋喘, 无恶心呕吐, 无腹痛、腹泻, 无尿频、尿急、尿痛, 无头痛、头晕,

无午后低热、乏力、盗汗等情况,在当地卫生室输液治疗6天(具体不详),治疗效果欠佳,为进一步治疗,来我院就诊。门诊检查:肌酐 51 $\mu\text{mol/l}$, 白蛋白 21.9 g/l , 总胆固醇 5.31 mmol/l ; 尿蛋白 4+、潜血 2+; 6.15 胸部平扫 CT(见图 1(a))示双肺多发结节、肿块影,考虑感染性病变,真菌感染可能大,隐球菌感染待排,双肺气肿、多发肺大泡。遂以“肾病综合征”收住院。既往有肺气肿病史6个月(3月前胸部平扫 CT 示双肺气肿、多发肺大泡,右肺下叶条索)。3个月前因“面部及双下肢水肿3月余”在我院诊断为“肾病综合征”,排除相关禁忌,行超声引导下经皮肾穿刺活检术,病理诊断为“膜性肾病”。予以“激素+他克莫司”治疗(具体治疗剂量不详)。此次入院3个月前因激素治疗发展出糖尿病,给予二甲双胍降血糖。无高血压、冠心病、肺结核病史。个人史:吸烟20余年,20支/天,饮酒20余年,250毫升/天,戒烟酒半年。婚育史、家族史无特殊。

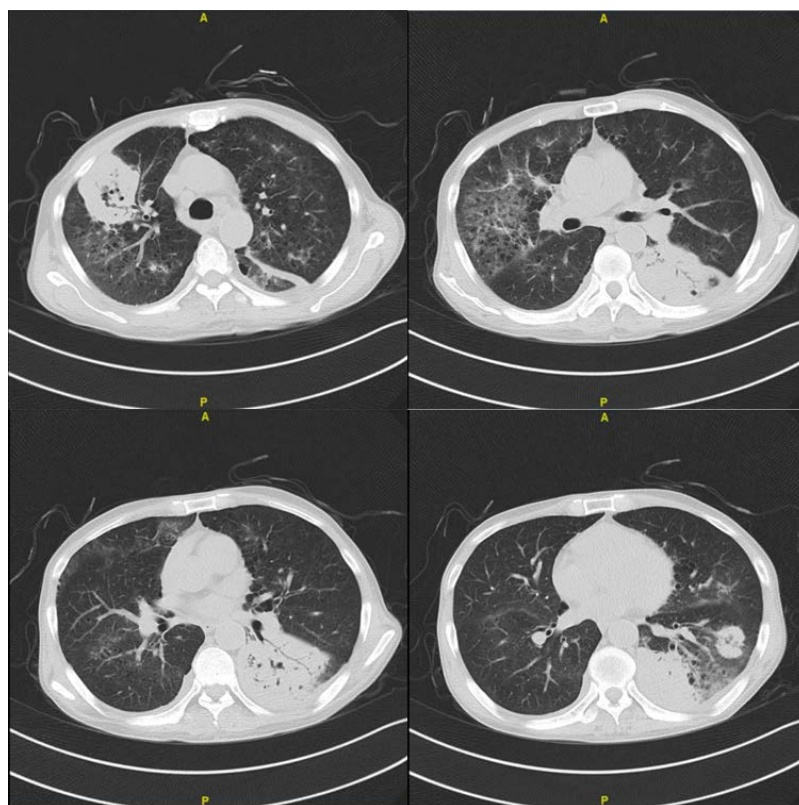
入院体格检查:体温 36℃, 心率 80 次/分,呼吸 21 次/分,血压 100/65mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清,营养中等,慢性病容,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,双下肢轻度浮肿。其余系统查体未见明显异常。入院诊断为:1) 肾病综合征伴膜性肾小球肾炎;2) 肺部感染;3) 高脂血症;4) 糖尿病。入院后完善实验室检查:炎症相关指标(C反应蛋白、降钙素原、中性粒细胞、中性粒细胞载脂蛋白)显著升高,CD4+/CD8 + T 淋巴细胞比值 1.16。凝血四项未见明显异常,D-二聚体高,糖化血红蛋白 8.4%,肌钙蛋白高,降钙素原高,电解质紊乱,空腹血糖高,白蛋白 16.9 g/L ;补体,免疫球蛋白(Ig),轻链(KAP + LAM)阴性,乙肝表面抗体、核心抗体阳性,丙肝抗体、HIV 抗体以及梅毒抗体均为阴性。抗核抗体谱,抗中性粒细胞胞浆抗体未见明显异常;血管炎三项阴性;尿隐血 1+,尿蛋白 2+。生化尚可。结合患者肺部 CT,考虑肺部曲霉菌可能性大,予以伏立康唑 0.2gQ12H 静滴联合更昔洛韦 0.25gQ12H 及左氧氟沙星 0.5gQD 静滴治疗,采取抗真菌、抗病毒、抗细菌广覆盖治疗,抗感染治疗前留取痰培养+鉴定,并于患者再次发热时及时抽取血培养 + 鉴定,积极寻找致病菌。痰培养及血培养均回报未见致病菌。6.19 (入院3天)后患者仍反复发热,复查胸部平扫 CT(见图 1(b))示:感染范围加重,真菌感染可能大,隐球菌感染待排,且较 6.15 门诊 CT 显示双侧少量胸腔积液。患者肺部感染严重,出现喘憋加重,血压下降至 60/40mmHg,血氧饱和度下降,血气分析:酸碱值 7.50,二氧化碳分压 27 mmHg,氧分压 60 mmHg,吸氧浓度 50%,乳酸 2.1 mmol/L 。经患者家属同意后,予以转入重症监护室。

转入后诊断:1) 重症肺炎;2) 脓毒血症;3) 感染性休克;4) 急性呼吸衰竭;5) 肾病综合征伴膜性肾小球肾炎;6) 糖尿病;7) 低蛋白血症;8) 高脂血症。在青霉素过敏试验后,予以哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5gQ8H 抗感染治疗,同时应用更昔洛韦、伏立康唑。3日后停用更昔洛韦,加用氟康唑 0.4gQD、左氧氟沙星。应用甲泼尼龙 40 mg 治疗膜性肾病,免疫抑制剂暂不使用。予以相关对症支持治疗:雷贝拉唑护胃、谷胱甘肽保肝、阿托伐他汀钙降脂、乌司他丁抗炎、低分子肝素钙抗凝等。予以肠内营养,补充白蛋白等。6.19(入院3天)~6.25(入院9天)患者体温持续不稳,波动范围为 36.3℃~39.3℃,6.25(入院9天)晚后体温持续稳定在 36.5℃左右。为了进一步诊断,重症监护室期间完善检查:念珠菌两联检测(-),G 实验(+),曲霉菌两联检测(+),隐球菌荚膜多糖抗原(-),真菌涂片示真菌免疫荧光检查(-);肺灌洗,回报鲍曼不动杆菌(多重耐药菌);脑脊液未见异常[脑脊液压力 75 mmHg;脑脊液常规(-);脑脊液生化(-);脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原(-);脑脊液未找到隐球菌、抗酸杆菌及革兰染色未检出细菌];多次痰细菌、真菌培养均未见异常;6.21 胸部平扫 CT(见图 1(c))示胸腔积液增多;6.29 胸部平扫 CT(见图 1(d))示双侧胸腔积液,较 6.21 增多。结核抗体(+),T-淋巴细胞转化试验(-);颅脑 CT 未见明显异常。结合上述检查结果,暂不考虑结核、真菌感染。

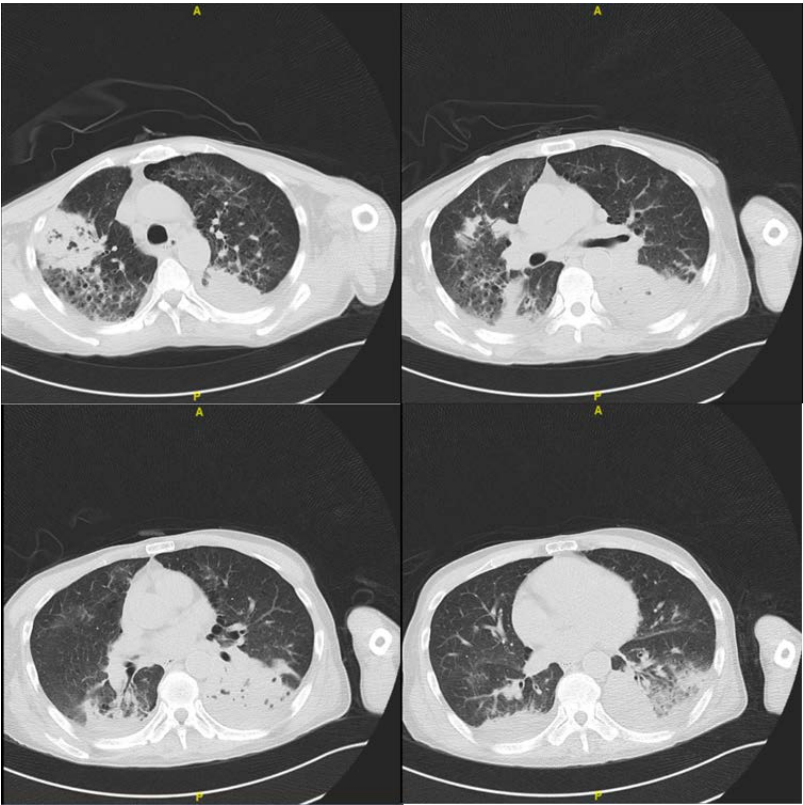
6.30(入院14天)行 CT 引导下肺穿刺活检术,继续积极寻找致病菌。7.1(入院15天)晚,患者突发寒战高热,体温 39.4℃,持续高热至 7.2(入院16天)中午。予以利奈唑胺 0.6gQ12H 静滴。7.2(入院16天)晚,患者出现腹泻,粪便隐血(-),大便菌群 C 级,CRE 监测未检出耐碳青霉烯类肠杆菌,考虑胃肠道菌



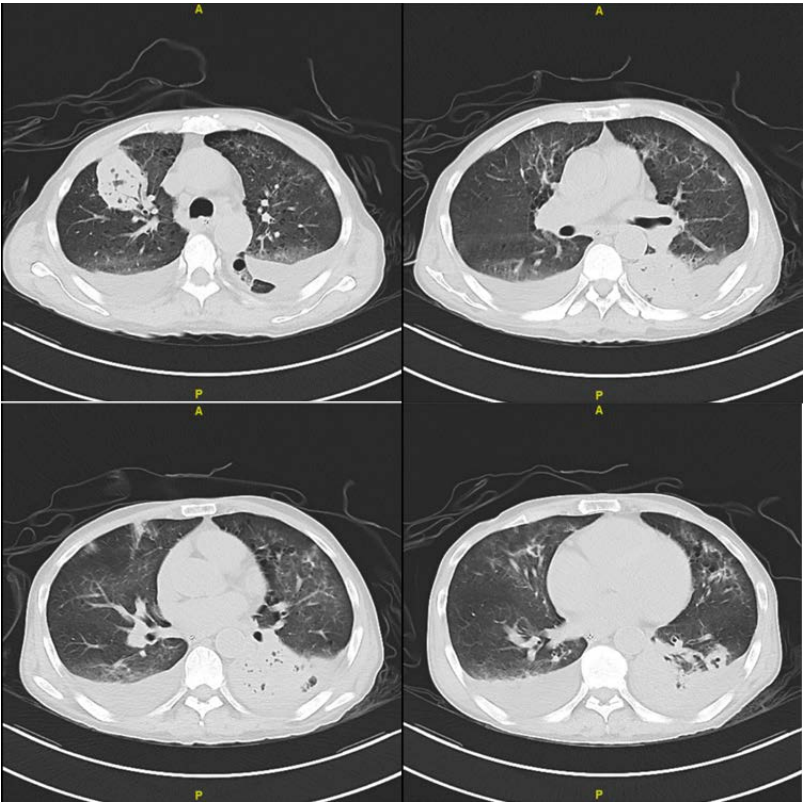
(a)



(b)



(c)



(d)

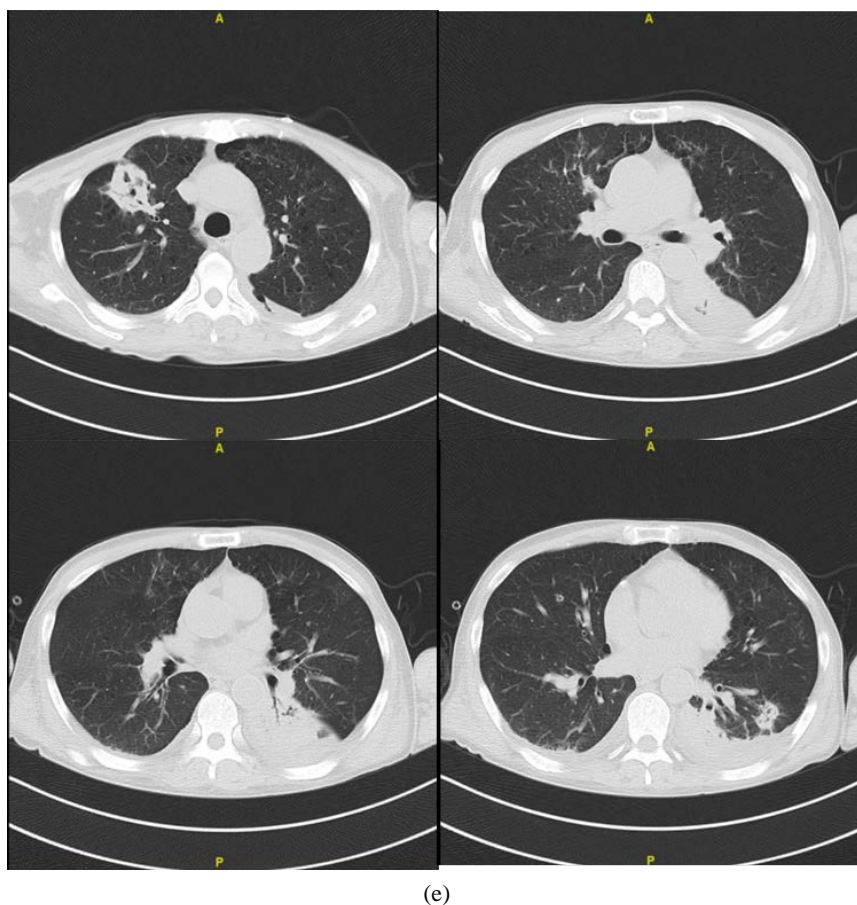


Figure 1. Plain CT of the chest. (a) 6.15 Chest plain CT: 1. Multiple nodules and mass shadows in both lungs, combined with medical history, consider infectious lesions, fungal infection may be large, cryptococcal infection is to be excluded, please combine with other examinations; 2. Double emphysema, multiple large lungs 3. Cord of left lower lobe. (b) 6.19 Chest plain CT: 1. There are multiple lumps and nodules in both lungs, which are larger than 2021.06.15. Combined with the medical history, consider infectious lesions, fungal infection may be large, and cryptococcal infection is pending, please combine with other clinical examinations; 2. Double lung ground-glass opacity, new onset, consider infectious disease; 3. Double emphysema, multiple bullae; 4. A small amount of bilateral pleural effusion. (c) 6.21 Chest plain CT: 1. There are multiple lumps and nodules in both lungs, and the changes are not obvious compared with 2021.06.19. Combined with the medical history, consider infectious lesions, fungal infection may be large, and cryptococcal infection is pending, please combine with other clinical examinations; 2. Bilateral emphysema and multiple bullae; 3. Bilateral pleural effusion, more than the original film. (d) 6.29 Chest plain CT: 1. There are multiple lumps and nodules in both lungs, which are smaller than those in 2021.06.21. Combined with the medical history, consider infectious lesions, fungal infection may be large, and cryptococcal infection is pending, please combine with other clinical examinations; 2. Double emphysema and multiple bullae; 3. Multiple slightly larger lymph nodes in the mediastinum; 4. Bilateral pleural effusion, more than the original film. (e) 7.6 Plain CT of the chest: 1. Multiple lumps and nodules in both lungs, which are narrower than 2021.06.29, please combine clinical practice; 2. Double emphysema and multiple bullae; 3. Multiple slightly larger lymph nodes in the mediastinum; 4. Bilateral pleural effusion is less than the original film

图 1. 胸部平扫 CT。(a) 6.15 胸部平扫 CT: 1. 双肺多发结节、肿块影, 结合病史, 考虑感染性病变, 真菌感染可能大, 隐球菌感染待排, 请结合其他检查; 2. 双肺气肿、多发肺大泡; 3. 左肺下叶条索。(b) 6.19 胸部平扫 CT: 1. 双肺多发团片、结节影, 较 2021.06.15 范围增大, 结合病史, 考虑感染性病变, 真菌感染可能大, 隐球菌感染待排, 请结合临床其他检查; 2. 双肺磨玻璃影, 新发, 考虑感染性病变; 3. 双肺气肿、多发肺大泡; 4. 双侧少量胸腔积液。(c) 6.21 胸部平扫 CT: 1. 双肺多发团片、结节影, 较 2021.06.19 变化不明显, 结合病史, 考虑感染性病变, 真菌感染可能大, 隐球菌感染待排, 请结合临床其他检查; 2. 双肺气肿、多发肺大泡; 3. 双侧胸腔积液, 较原片增多。(d) 6.29 胸部平扫 CT: 1. 双肺多发团片、结节影, 较 2021.06.21 部分减小, 结合病史, 考虑感染性病变, 真菌感染可能大, 隐球菌感染待排, 请结合临床其他检查; 2. 双肺气肿、多发肺大泡; 3. 纵膈内多发稍大淋巴结; 4. 双侧胸腔积液, 较原片增多。(e) 7.6 胸部平扫 CT: 1. 双肺多发团片、结节影, 较 2021.06.29 范围缩小, 请结合临床; 2. 双肺气肿、多发肺大泡; 3. 纵膈内多发稍大淋巴结; 4. 双侧胸腔积液, 较原片减少

群紊乱可能性大, 停用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 予以头孢哌酮舒巴坦钠 3gQ12H 静滴。7.3 (入院 17 天) 患者体温下降, 未再高热。回顾性分析原因: 考虑是患者饮食不当及抗生素使用时间长导致场内菌群失调所致其他细菌感染, 由后期转入感染科血培养可推测是肺炎克雷伯杆菌感染入血所致。7.6 (入院 20 天) 再次复查胸部平扫 CT(见图 1(e))示双侧胸腔积液, 较原片减少。7.7 (入院 21 天) 回报肺穿刺病理结果。病理诊断: (肺活检)慢性炎伴坏死, 六胺银染色查见菌丝(见图 2(a))。特殊染色: PAS 染色(-), 抗酸染色(-), 六胺银染色(+), 网状纤维染色(部分-)。免疫组化: 微生物培养提示奴卡菌, 革兰染色(+) (见图 2(b))。

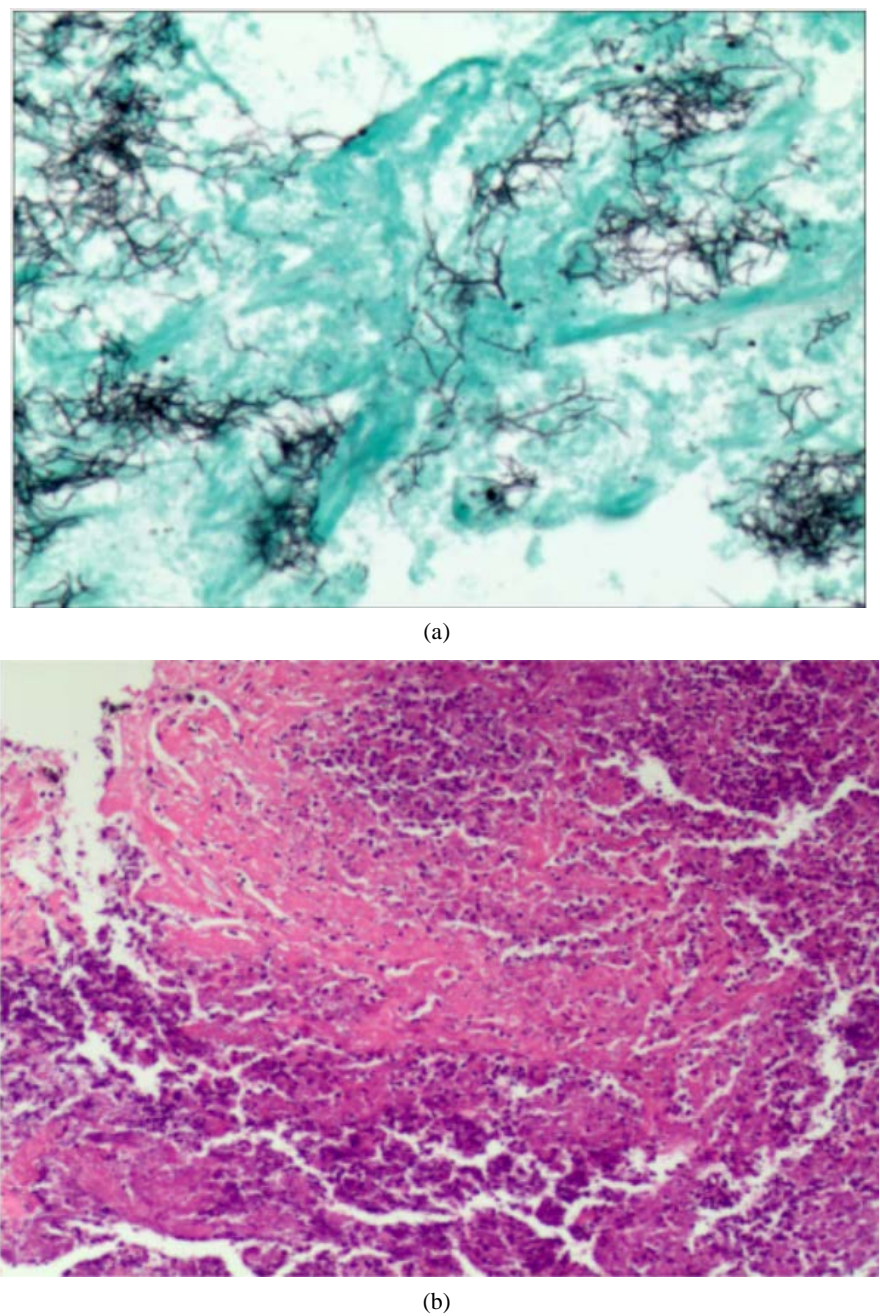


Figure 2. (Lung Biopsy) Tissue staining. (a) Magnification: 10×40 staining: Hexamine silver; (b) Magnification: 10×10 Staining: HE
图 2. (肺活检)组织染色。(a) 放大倍数: 10×40 染色: 六胺银; (b) 放大倍数: 10×10 染色: HE

7.9 回报再次复查痰培养结果示: 质谱提示为巴西奴卡菌, 置信区间 99.9%。该病人奴卡菌药敏提示: 亚胺培南耐药, 环丙沙星中介或耐药, 利奈唑胺、阿莫西林克拉维酸钾、阿米卡星、头孢噻肟、妥布霉素、莫西沙星、头孢吡肟、米诺环素敏感, 复方新诺明需进一步培养。遂继续使用利奈唑胺治疗, 患者病情持续平稳, 炎症指标下降, 体温一直未再上升, 遂转入感染科。7.12 回报 7.9 血培养结果示: 肺炎克雷伯杆菌, 药敏提示: 复方新诺明耐药, 环丙沙星、左氧氟沙星中介, 头孢唑林、庆大霉素、头孢噻肟、美罗培南、氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、厄他培南、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素、阿莫西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、亚胺培南、阿米卡星、头孢吡肟、头孢哌酮舒巴坦、头孢西丁、头孢呋酯敏感。缺乏当时体温记录, 不能确定感染科复查血培养原因, 经验分析患者再次发热。复查曲霉菌及念珠菌检查均为(-), 隐球菌荚膜多糖抗原(-), 真菌免疫荧光(-), 炎症指标在正常范围内。7.12 (入院 26 天)予以加用敏感抗生素厄他培南 1gQD 静滴治疗, 7.19 回报 7.14 复查血培养结果阴性。回顾性分析原因: 考虑患者抗生素使用时间长及饮食不当, 胃肠道菌群发生紊乱, 经肠道感染肺炎克雷伯杆菌, 在重症监护室予以头孢哌酮钠舒巴坦钠, 结合上述药敏敏感抗生素提示, 考虑头孢哌酮钠舒巴坦钠有效, 故患者体温下降, 未再发热, 转入感染控制中心后, 未再应用头孢哌酮钠舒巴坦钠, 患者体温再次上升, 抽取血培养示肺炎克雷伯杆菌, 在继续使用利奈唑胺治疗奴卡菌基础上, 加用厄他培南治疗肺炎克雷伯杆菌, 后患者病情好转出院。患者出院后未能坚持治疗 3 个月。

3. 讨论

奴卡菌属于放线菌纲, 放线菌目, 棒状杆菌亚目, 奴卡菌科[7]。奴卡氏菌是一种细小、革兰氏阳性、弱、抗酸、分枝、丝状、生长缓慢的专性需氧菌[8], 存在于土壤、粉尘和腐烂的植被中[9]。1888 年, 埃德蒙德·诺卡德首先发现了这种细菌, 并将其从患有 Farcy 的牛身上分离出来[10]。奴卡菌种类众多, 到目前为止, 已描述了 80 多种奴卡氏菌, 其中 50 种已被鉴定为人类病原体[11]。目前普遍公认 Brown-Elliott 分类方法, 将奴卡菌分为 9 群。一般最常见的是星型奴卡菌、巴西奴卡菌[12]。

奴卡氏菌通常不在人体内定植, 实验室污染的范围有限; 因此, 在临床样本中检测到奴卡氏菌应被认为是感染的指示[13]。奴卡菌生长缓慢, 尤其存在共栖菌时, 其生长更受抑制, 容易在培养过程中被遗漏[14]。奴卡氏菌通常需要至少 2~7 天的 37℃ 好氧培养才能表现出缓慢的生长, 最多需要 4~6 周才能形成可见的菌落[13], 故临床需及时与检验科沟通, 适当延长培养时间。菌落外观可为白色、黄色、橙色等[11]。革兰氏染色, 奴卡氏菌呈细长杆菌状(直径 $< 1 \mu\text{m}$), 呈直角分枝, 革兰氏阳性小颗粒, 大小不一。它可能很难在革兰氏染色上显示出来, 或者可能显示为阴性图像[8]。因此, 在怀疑奴卡菌病的情况下, 改良的抗酸染色可以作为一种快速技术来确定奴卡氏菌病的诊断并开始特定的治疗[15]。本例患者痰培养出奴卡菌时间为 8 天, 为白色菌落, 可见菌丝, 弱抗酸阳性。质谱提示为巴西奴卡菌, 置信区间 99.9%。

奴卡菌感染人体的主要途径为吸入(呼吸道)[16]、接触(皮肤、黏膜损伤)。奴卡菌可感染全身多个器官, 肺是最常受累的器官[17], 其他感染部位包括中枢、皮肤、肾脏、眼等[4]。不同的物种可能表现出对某些身体部位的偏好[18]。

细胞免疫是人体抵御奴卡氏菌病的主要防御机制。奴卡菌病的发生可由多种疾病引起, 这些疾病导致细胞免疫功能低下或缺陷[3]。常见危险因素包括人体免疫功能低下(如艾滋病、恶性肿瘤、器官和造血干细胞移植[17]、糖尿病、酗酒[19]、长期使用激素或免疫抑制剂、血液病等)、肺部结构改变及慢性肺部疾病、吸烟[19]、环境及职业接触等[4]。免疫受限宿主需同时监测细胞免疫和体液免疫指标[20]。本例患者确诊肾病综合征 3 月余, 持续予以糖皮质激素联合他克莫司治疗, 属于奴卡菌易感人群。

奴卡氏菌病的发病率与年龄有关, 老年患者的发病率最高, 男性略占优势, 部分原因可能是男性在户外工作时更有可能接触到受污染的土壤[21]。女性激素雌二醇对巴西奴卡氏菌有抑制作用, 这表明性别

差异也可能是由雌二醇引起的[6]。本例患者为老年男性, 职业是农民, 符合流行病学发病条件。

奴卡氏菌的种水平鉴定在临床治疗中起着至关重要的作用, 因为特定的物种具体的药敏模式, 但在临床实践中一直是一个复杂的问题。对中国临床分离的奴卡氏菌进行准确的药敏试验是非常必要的, 因为这不仅是对个别患者的治疗, 也是对中国经验治疗的指导[6]。

PN 是奴卡菌导致的肺部化脓性肉芽肿炎性病变[4], 可呈急性、亚急性或慢性起病, 以慢性多见[5]。肺组织病理的特征表现为坏死性脓肿, 伴多数中性粒细胞浸润。本例患者病理诊断: (肺活检)慢性炎伴坏死, 临床表现为咳黄色粘痰。

PN 主要感染途径不是人与人之间的, 而是通常通过吸入菌体或菌丝片段而引起的, 大概是由雾化粉尘引起的[22]。PN 合并肺外器官感染达 50%, 中枢受累达 1/3 [23]。因此, 奴卡氏菌感染需要对中枢神经系统进行评估, 因为它是最常见的肺外侵犯部位[24]。已对本例患者行脑脊液检查及颅脑平扫CT检查, 均未见明显异常。

PN 呼吸道感染症状包含咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸闷等, 全身症状可表现为发热、乏力、消瘦等[4], 其中咳嗽、咳痰和发热最常见[4] [25]。本例患者即表现为高热、咳嗽、咳黄色粘痰、喘憋等表现。

临床症状多种多样, 胸部影像学也存在多种表现, 如结节、斑片、团块、实变、空洞、胸腔积液、双肺弥漫性间质性改变等[5]。最常见的是实变、团块状或结节, 空洞约存在于 1/3 患者[4], 且空洞更易见于免疫抑制者[26]。当免疫功能低下患者的胸部 CT 合并胸腔积液时, 应警惕 PN。支气管镜下 PN 可见脓性分泌物; 实验室检查可有白细胞、C 反应蛋白、降钙素原等炎性指标升高, 淋巴细胞减少、低白蛋白血症表现[4]。本例患者肺部平扫 CT 可见肺多发团片、结节影、双肺磨玻璃影及胸腔积液表现; 经鼻纤支镜示主气道、右肺上叶、右肺下叶、左肺下叶基底段、背段可见较多黄脓痰。实验室检查可见白细胞、C 反应蛋白、降钙素原及中性粒细胞载脂蛋白升高, 淋巴细胞减少、低白蛋白血症。

目前公认临床标本中奴卡氏菌的分离和培养是鉴定奴卡氏菌感染(奴卡菌病)的金标准[27], 应尽可能留取痰、肺泡灌洗液、肺组织等标本, 结合多种检查方法进行检测。重复痰培养经济有效, 阳性率可达 90%左右[28]。在诊断困难的情况下(如对不能咳痰或痰阴性患者), 经皮肺组织活检、支气管镜灌洗不失为一种有效的方法[29]。16S rRNA 聚合酶链式反应可用于鉴定不同物种间的奴卡氏菌感染, 但这项技术需要在检测之前先了解被调查的临床样本中怀疑存在的微生物。元基因组下一代测序(MNGS)可能是一种快速、准确地检测和鉴定奴卡氏菌的工具, 有利于抗菌药物的应用和及时调整用药[25]。MNGS 是一种不依赖于培养的快速直接鉴定临床标本中所有微生物的方法, 能够检测感染性疾病, 特别是罕见或新发现的病原体, 与传统方法相比, 它的诊断性能更好, 表明它在患者的早期诊断和治疗中的应用[13] [25]。然而, MNGS 不是金标准, 而是病原体筛选的补充方法。尽管 MNGS 可以一次检测出比传统方法更多的难培养细菌, 但其诊断能力仍然受到样品类型、样品处理方法、测序平台和策略等因素的影响[13]。由于奴卡菌培养时间长, 本例患者只 1 次痰培养示奴卡菌, 但其余多次痰培养均未检出细菌、真菌; 患者已行支气管镜灌洗, 但遗憾的是, 未能送检肺灌洗液的 MNGS, 未能进行快速诊断。

PN 需与以下疾病鉴别。1) 肺结核: 肺奴卡菌病的临床表现可能误诊为肺结核病。二者之间的症状没有显著差异。此外, 肺结核病或肺奴卡菌病的存在并不一定排除另一种, 特别是在免疫功能严重抑制的患者中, 如艾滋病毒感染的患者。因此, 可同时发生奴卡氏菌和结核分枝杆菌肺部感染, 由于上述与结核病的相似性, 肺奴卡菌病的诊断可能会延迟, 这可能会增加预后不良的风险, 并增加更高的发病率和死亡率[30]。2) 肺放线菌病: 诺卡氏菌在革兰氏染色上与放线菌相似, 但放线菌不耐酸, 在厌氧条件下生长[31]。3) 肺曲霉病: G、GM 试验阳性提示有真菌感染。PN 常伴曲霉感染, 尤其免疫功能低下者[26]。有文献报道过奴卡菌和真菌存在 G 试验交叉阳性, 故需注意二者同时感染发生[4]。4) 肺肿瘤: 播散性奴卡氏菌。感染可以模仿肿瘤、结核病或深部真菌感染, 这些很难区分[32]。本例患者 G 试验阳

性,提示可能有真菌感染,在确诊前,已应用伏立康唑、氟康唑抗真菌治疗,且多次痰培养、脑脊液检查均未检出真菌,故提示可能有奴卡菌和真菌存在 G 试验交叉阳性,或两者同时感染的情况存在。

根据抗生素的广谱,最初的治疗通常使用五类抗生素:碳青霉烯类(亚胺培南和美罗培南)、复方新诺明(甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲恶唑的组合)、利奈唑胺、阿米卡星和注射用头孢菌素(头孢曲松和头孢曲松)[16]。在抗生素治疗方面,甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲恶唑一直被认为是奴卡菌病的首选药物[17]。目前,由于磺胺类药物耐药率较高,碳青霉烯类和利奈唑胺类药物联合用药具有较高的敏感性[3]。考虑患者有膜性肾病基础,复方新诺明对肾功能有损害,且该患者药敏提示复方新诺明需进一步培养,暂不清楚敏感性,故不考虑应用复方新诺明。予以应用利奈唑胺治疗。

PN 应保证足疗程及个性化治疗,同时还要以该患者感染奴卡菌的药敏试验作为指导。对于肺奴卡菌病,免疫正常的患者建议治疗 3 个月以上,免疫功能受损的患者建议 6~12 个月[20]。对于基础疾病合并奴卡菌病感染需要激素和免疫抑制治疗的患者,如不允许停止基础疾病的免疫抑制治疗,应尽量减少此类药物的剂量,并缩短治疗时间[3]。在上述范围内,总的疗程根据感染的部位、严重程度、宿主状态以及对治疗的临床与影像学反应而定[20]。遗憾的是,本例患者未能严格遵医嘱,致未能足疗程治疗。

4. 总结

1) 该病例最终明确诊断依靠的是临床科室与医技科室良好的沟通与配合。从影像科、病理科、微生物室与临床科室积极协作,最终得出结论。由于我院常规痰培养的培养皿存放时间为 3 天,而奴卡菌的培养平均周期长,在此期间,重症医学科主任与检验科医师进行多次沟通,强调延长培养时间,检验科医师及时于第八天报告结果,提示分离可见丝状,抗酸阴性,弱抗酸阳性,质谱提示巴西奴卡菌。考虑致病菌为奴卡菌(优势菌)。

2) 诊疗中的遗憾: a) 没有留取气管镜的镜下表现,无法送检灌洗液 MNGS,但微生物培养仍是金标准检查[13]; b) 病理活检未送取真菌涂片; c) 血液的 MNGS 能够更快诊断,未能做出早期诊断; d) 患者因未能坚持治疗 3 个月,复发可能性大。

3) 回顾总结相关临床病例,可使更多患者得到早期诊断、正确治疗,获得良好预后。早期诊断和治疗是治愈此类患者的关键,这也可能避免长期的抗菌治疗。免疫损害疾病的流行率不断上升,需要提高对非典型或机会性病原体引起的感染的警惕。免疫功能低下患者的诺卡氏菌鉴定永远不应被忽视,特别是如果存在任何异常的临床或放射学肺部表现[31]。

参考文献

- [1] 曹梦颖,尹忠诚. 特发性膜性肾病的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(6): 553-555.
- [2] 王超,汤水福. 中西医结合治疗特发性膜性肾病合并奴卡菌感染 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 729-730.
- [3] Yang, W., Zhao, L., Tang, M., Jiang, Y., Zhu, Z., Brady, T.J., Xiao, H., Bai, Q., Wakefield, M.R. and Fang, Y. (2020) Disseminated *Nocardia* Infection in an Old Male Patient with Nephrotic Syndrome. *Clinical Laboratory*, **66**, 193-196. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190638>
- [4] 李凤玉,邓静敏. 肺诺卡菌病诊治的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(10): 848-852.
- [5] 张盛斌,朱红军,林茂煌,张淇钊,刘朝晖. 肺诺卡菌病 12 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4): 401-405.
- [6] Wei, M., Xu, X., Yang, J., Wang, P., Liu, Y., Wang, S., Yang, C. and Gu, L. (2021) MLST Phylogeny and Antimicrobial Susceptibility of Clinical *Nocardia* Isolates: A Multicenter Retrospective Study in China. *BMC Microbiology*, **21**, Article No. 342. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02412-x>
- [7] 李晓冉,吕晓菊. 中枢神经系统诺卡菌病的诊治进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 476-479.
- [8] Duggal, S.D. and Chugh, T.D. (2020) Nocardiosis: A Neglected Disease. *Medical Principles and Practice*, **29**, 514-523.

- <https://doi.org/10.1159/000508717>
- [9] Lafont, E., Marciano, B.E., Mahlaoui, N., Neven, B., Bustamante, J., Rodriguez-Nava, V., Rawat, A., Unzaga, M.J., Fischer, A., Blanche, S., Lortholary, O., Holland, S.M. and Lebeaux, D. (2020) Nocardiosis Associated with Primary Immunodeficiencies (Nocar-DIP): An International Retrospective Study and Literature Review. *Journal of Clinical Immunology*, **40**, 1144-1155. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00866-8>
 - [10] 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>
 - [11] Lu, S.H., Qian, Z.W., Mou, P.P. and Xie, L. (2020) Clinical *Nocardia* Species: Identification, Clinical Characteristics, and Antimicrobial Susceptibility in Shandong, China. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **20**, 531-538.
 - [12] Brown-Elliott, B.A., Brown, J.M., Conville, P.S. and Wallace Jr., R.J. (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>
 - [13] Pan, L., Pan, X.H., Xu, J.K., Huang, X.Q., Qiu, J.K., Wang, C.H., Ji, X.B., Zhou, Y. and Mao, M.J. (2021) Misdiagnosed Tuberculosis Being Corrected as *Nocardia farcinica* Infection by Metagenomic Sequencing: A Case Report, *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 754. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06436-6>
 - [14] Manoharan, H., Selvarajan, S., Sridharan, K.S. and Sekar, U. (2019) Pulmonary Infections Caused by Emerging Pathogenic Species of *Nocardia*. *Case Reports in Infectious Diseases*, **2019**, Article ID: 5184386. <https://doi.org/10.1155/2019/5184386>
 - [15] Mohanty, S. and Mohanty, M. (2021) Modified Acid-Fast Stain in the Diagnosis of *Nocardia* Infection: A Revisit. *The American Journal of the Medical Sciences*, **361**, E7-E8. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.06.022>
 - [16] Lafont, E., Conan, P.L., Rodriguez-Nava, V. and Lebeaux, D. (2020) Invasive Nocardiosis: Disease Presentation, Diagnosis and Treatment—Old Questions, New Answers? *Infection and Drug Resistance*, **13**, 4601-4613. <https://doi.org/10.2147/IDR.S249761>
 - [17] Colaneri, M., Lombardi, A., Morea, A., Monzillo, V., Mariani, B., Marone, M., Sciarra, M., Sambo, M., Brunetti, E., Bruno, R. and Seminari, E. (2021) An Eight-Year Experience of *Nocardia* Infection in Italy: Does Immunosuppression Matter? *New Microbiologica*, **44**, 111-116.
 - [18] Lynch, J.P., Reid, G. and Clark, N.M. (2020) *Nocardia* spp.: A Rare Cause of Pneumonia Globally. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **41**, 538-554. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708816>
 - [19] Bansal, Y., Singla, N., Butta, H., Aggarwal, D., Gulati, N. and Chander, J. (2021) *Nocardia* Infections: Ten Years Experience from a Tertiary Health Care Center in North India (2007-2016). *Infectious Disorders—Drug Targets*, **21**, 445-451. <https://doi.org/10.2174/1871526520666200516161940>
 - [20] 田丹丽, 梁春坡. 肺奴卡菌病药物治疗的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1783-1787.
 - [21] Wang, H., Zhu, Y., Cui, Q., Wu, W., Li, G., Chen, D., Xiang, L., Qu, J., Shi, D. and Lu, B. (2022) Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of the *Nocardia* Species in China, 2009 to 2021. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0156021. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01560-21>
 - [22] Pan, L., Wang, X.H., Meng, F.Q., Su, X.M., Li, Y., Xu, M.T., Su, F.Y., Kong, D.L. and Wang, W. (2021) Membranous Nephropathy Complicated with Disseminated *Nocardia farcinica* Infection: A Case Report and Literature Review. *Infection and Drug Resistance*, **14**, 4157-4166. <https://doi.org/10.2147/IDR.S331737>
 - [23] Restrepo, A. and Clark, N.M. (2019) *Nocardia* Infections in Solid Organ Transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clinical Transplantation*, **33**, e13509. <https://doi.org/10.1111/ctr.13509>
 - [24] Cortés, P., Jane Hata, D., Libertin, C., Meza Villegas, D.M. and Harris, D.M. (2021) *Cladophialophora bantiana* and *Nocardia farcinica* Infection Simultaneously Occurring in a Kidney Transplant Recipient: Case Report and Literature Review. *Immunity, Inflammation and Disease*, **9**, 1146-1152. <https://doi.org/10.1002/iid3.480>
 - [25] Ding, J., Ma, B., Wei, X. and Li, Y. (2021) Detection of *Nocardia* by 16S Ribosomal RNA Gene PCR and Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 768613. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.768613>
 - [26] Steinbrink, J., Leavens, J., Kauffman, C.A. and Miceli, M.H. (2018) Manifestations and Outcomes of *Nocardia* Infections: Comparison of Immunocompromised and Nonimmunocompromised Adult Patients. *Medicine*, **97**, e12436. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012436>
 - [27] Li, J., Shen, H., Yu, T., Tao, X.Y., Hu, Y.M., Wang, H.C. and Zou, M.X. (2022) Isolation and Characterization of *Nocardia* Species from Pulmonary Nocardiosis in a Tertiary Hospital in China. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, **75**, 31-35.
 - [28] 柳静文, 吕玮. 播散性奴卡菌病 21 例临床特征分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(5): 539-541.

-
- [29] 顾恒琼, 苏鑫, 赵晓鹏, 匡慧慧, 李玉柱. 14 例肺奴卡菌病临床特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(18): 2764-2767.
- [30] Bertrán-López, J., Abbott, A., Archibald, L.K., Benninger, L., Lascano, J. and Kalyatanda, G. (2020) Disseminated *Nocardia beijingensis* Masquerading as Pulmonary Tuberculosis in a Patient with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa186. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa186>
- [31] Wilson, J.W. (2012) Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. *Mayo Clinic Proceedings*, **87**, 403-407. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
- [32] Mehta, H.H. and Shamoo, Y. (2020) Pathogenic *Nocardia*: A Diverse Genus of Emerging Pathogens or Just Poorly Recognized? *PLoS Pathogens*, **16**, e1008280. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008280>