

# 脓肿分枝杆菌脓毒血症1例并文献复习

王义翔<sup>1,2</sup>, 程兆忠<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院呼吸内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月22日; 发布日期: 2023年3月29日

## 摘要

非结核分枝杆菌(Non-Tuberculous Mycobacteria, NTM)指除外结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌之外的其他分枝杆菌, 其种类多样, 大部分为寄生菌, 仅少部分致病。我国以戈尔登分枝杆菌、脓肿分枝杆菌较为多见。非结核分枝杆菌可引起肺部和肺外的病变, 多累及肺部、淋巴结、骨骼、关节等组织器官, 临床中非结核分枝杆菌肺病多见, 但非结核分枝杆菌引起的脓毒血症极为少见, 指南中对其治疗方案未做详细阐述, 我国近年来已发布《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版)》以指导临床。常规的治疗方法以克拉霉素或阿奇霉素联合乙胺丁醇方案为主, 该方案虽然能延缓病情发展, 但远期疗效欠佳, 药物耐药性较高, 患者的预后较差。本文以1例非结核分枝杆菌脓毒血症为例, 探讨非结核分枝杆菌脓毒血症的治疗方案及临床疗效。

## 关键词

非结核分枝杆菌感染, 脓肿分枝杆菌, 脓毒血症

# Septicopyemia Caused by *Mycobacterium abscessus*: A Case Report and Literature Review

Yixiang Wang<sup>1,2</sup>, Zhaozhong Cheng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Respiratory Medicine Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2023; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*

\*通讯作者。

complex and *Mycobacterium leprae*. Most of them are parasitic bacteria and only a few are pathogenic. *Mycobacterium golden* and *Mycobacterium abscessus* are more commonly found in China. Non-tuberculous mycobacteria can cause lung and extrapulmonary lesions, often involving lungs, lymph nodes, bones, joints and other tissues and organs. Non-tuberculous mycobacteria lung disease is common in clinical practices, but non-tuberculous mycobacteria sepsis is extremely rare, and the treatment of non-tuberculous mycobacteria is not elaborated in the guidelines. In recent years, China has published the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of non-tuberculous Mycobacterial diseases (2020 edition) to guide clinical practices. The conventional treatment methods are mainly clarithromycin or azithromycin combined with ethambutol regimen. Although this regimen can slow the development of the disease, the long-term efficacy is poor, the drug resistance is high, and the prognosis of patients is poor. In this paper, a case of non-tuberculous mycobacterial sepsis was taken as an example for discussion on the treatment plan and clinical efficacy of non-tuberculous mycobacterial sepsis.

## Keywords

Non-Tuberculous Mycobacteria Infection, *Mycobacterium abscessus*, Septicopyemia

Copyright © 2023 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

我国近年来,非结核分枝杆菌(NTM)病呈现快速增长趋势,并且成为危害人类健康严重的公共卫生问题。为提高对 NTM 的诊断及治疗的准确性,我国及世界各国相继制定了多部临床指南[1] [2],并对 NTM 患者的用药做出了详细的阐述,但由于 NTM 自身生物学的特性,造成大量 NTM 患者在实际治疗过程中发生耐药,导致 NTM 的治疗较为困难[3] [4],此外,NTM 的发病以 NTM 肺病居多,对 NTM 感染导致的脓毒血症的研究较少。由于此病发病率低,文献报道较少,初始治疗以 NTM 肺病的用药方案为主,治疗效果常不尽如人意。本文通过 1 例非结核分枝杆菌感染后出现脓毒血症病例的报道,复习国内外相关文献,探讨非结核分枝杆菌脓毒血症的治疗方案。

## 2. 病例资料

患者,女性,52岁,因“腹痛伴发热1月”于2022-03-08收至我院急诊内科。患者1月前无明显诱因出现腹痛,位于左上腹,胀痛,持续不缓解,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,伴发热,体温最高39°,伴寒颤,呈阵发性,于外院先后给予左氧氟沙星、舒普深、莫西沙星抗感染,胃肠减压对症治疗,恶心、呕吐较前好转,仍有反复发热,伴左上腹阵发性腹痛,无咯血及痰中带血,无胸闷、憋气,无心慌、心悸,为进一步诊治于我院急诊就诊,结合病史及相关检验 CRP 53.12 mg/L,降钙素原 1.270 ng/ml,怀疑“脓毒血症”,收住院。既往基底膜肾病病史1月余,肠梗阻相关手术6次,胆囊切除、阑尾切除术后,无“糖尿病”“高血压”“冠心病”“结核病”病史。

入院后查粪便常规、尿液分析、肝肾功电解质、血钙、血镁、血脂检测、血凝常规、心肌酶谱、B型尿钠肽(BNP)均大致正常。肿瘤标志物、传染性标志物均阴性,血常规:血沉 50.00 mm/h,铁蛋白 433.00 ug/l, CD4+绝对计数(CD4+-COUNT) 302.00 cells/ul, 干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) 67.73 pg/ml, 干扰素  $\alpha$  (INF- $\alpha$ )、白细胞介素测定(IL-1 $\beta$ 、2、4、5、6、810、12p、17)、肿瘤坏死因子(TNF)均正常,呼吸道细菌基因快速检

测 13 项、呼吸道病原体 IgM 抗体 9 项检查均阴性, 结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应检测结果不确定。胸部 CT (图 1): 右肺上叶斑片影、双肺多发小结节、双肺少许慢性炎症。上腹部 CT: 脂肪肝, 肝内低密度影, 胆囊术后。下腹部 CT: 肠管术后, 腰椎术后。PET-CT: 右肺上叶、右肺下叶后基底、左肺上叶多发软组织密度斑片、片团, 边缘模糊, 代谢增高, SUVmax11.4; 右侧盆腔、结肠腔内局灶性代谢增高灶, SUVmax 约 13.1; 脾大, 代谢高, SUVmax4.9; 脊柱、盆骨诸骨及双侧股骨上段髓腔内弥漫性代谢增高。消化系统超声: 胆囊切除术后; 肝囊肿, 肝内低回声, 考虑血管瘤。心脏超声检查、泌尿系统超声、下肢血管超声均未见明显异常。



**Figure 1.** April 10 2022 chest CT image: The red arrow indicates the shadow of upper lobe of the right lung, which is considered NTM infection

**图 1.** 2022/04/10 胸部 CT 检查: 红色箭头所指右肺上叶斑片影, 考虑 NTM 感染

血培养提示近平滑假丝酵母、木糖氧化无色杆菌。肺组织穿刺标本病原学 NGS 提示木糖氧化无色杆菌, 药敏试验回报亚胺培南敏感, 支气管镜肺泡灌洗 NGS 提示脓肿分枝杆菌(图 2)。静脉输液管(PICC)导管头培养, 菌种鉴定结果回报脓肿分枝杆菌(表 1)。综合实验室及病理检查考虑患者为脓肿分枝杆菌为主的脓毒症感染, 给予替加环素联合阿米卡星抗非结核分枝杆菌治疗, 再联合伏立康唑抗真菌治疗。入院后半月行 3 次血培养检查(表 1)及更换 PICC 导管头培养都提示脓肿分枝杆菌, 治疗方案更改为阿米卡星、替加环素、泰能、克拉霉素抗感染, 期间仍有发热, 复查胸部 CT 示: 双肺多发小斑片、小片团状及条索状影, 双肺炎性病灶, 部分旧病灶减小, 部分为新发。后更改治疗方案为替加环素、亚胺培南、阿米卡星、克拉霉素抗感染, 体温较前明显好转, 再次复查胸部 CT 示: 双肺炎性病灶较前好转(图 3), 后减药为亚胺培南联合阿米卡星双药抗感染。治疗过程中出现右侧肘部、左腘窝、脊柱旁皮下结节伴发热, 行超声引导下右侧上肢肿物穿刺活检术, 细菌培养回示: 脓肿分枝杆菌, 药敏试验回报多重耐药, 综上考虑脓肿分枝杆菌感染(血液、肺部、皮肤软组织), 治疗方案调整为亚胺培南、阿米卡星、头孢西丁, 经治疗后未再发热, 行两次血培养(表 1)、皮肤脓肿部位穿刺及脓液培养均为阴性, 复查 PET-CT: 上次检查所示双肺多发斑片、结节伴代谢增高, 本次检查消失; 右上肢(2 枚)、左侧腋窝(1 枚)、右侧背部(1 枚)、左下肢(1 枚)皮肤或皮下组织多处软组织密度结节或斑片, 代谢增高, SUVmax 约 12.1; 双肺慢性炎症; 双侧胸腔积液。停用泰能, 给予头孢西丁联合阿米卡星双药抗感染 6 个月。

**Table 1.** Bacterial culture and identification

**表 1.** 细菌培养及鉴定结果

检查日期(年/月/日)	标本类型	培养结果
2022/04/13	静脉输液管(PICC)	脓肿分枝杆菌
2022/04/24	血培养	脓肿分枝杆菌
2022/07/11	血培养	双侧需氧培养 5 天后, 无菌生长 双侧厌氧培养 5 天后, 无菌生长
2022/08/03	血培养	双侧需氧培养 5 天后, 无菌生长 双侧厌氧培养 5 天后, 无菌生长



**Figure 2.** NGS results: bronchoalveolar lavage  
**图 2.** 支气管镜肺泡灌洗 NGS 结果



**Figure 3.** July 2nd, 2022 chest CT image: Reexamination of chest CT showed that the shadow of the upper lobe of the right lung disappeared  
**图 3.** 2022/07/02 胸部 CT 检查：复查胸部 CT 后见右肺上叶斑片影消失

### 3. 讨论

目前我国对于非结核分枝杆菌的治疗主要参考《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)》。NTM 的分布具有地域差异，总体来说我国以戈尔登分枝杆菌、脓肿分枝杆菌较为多见[5]。脓肿分枝杆菌对所有一线抗结核药物均具有耐药性[6]，新型大环内酯类药物：克拉霉素、阿奇霉素，对脓肿分枝杆菌具有较强的抗菌能力，因此首选药物是口服大环内酯类药物，联合两种静脉用药。ATS/IDSA 指南推荐阿米卡星、头孢噻肟或亚胺培南给药 12 个月[7]。此外，脓肿分枝杆菌的亚种，对克拉霉素的药物敏感性也不相同，在治疗过程中如有条件对这些物种进行精确诊断和鉴定，对药物的选择及降低耐药率的发生至关重要。英国胸科协会(BTS)指南建议除口服大环内酯类药物外，还建议静脉应用阿米卡星、替加环素和亚胺培南[8]。对于大环内酯类耐药的脓肿分枝杆菌，在起始阶段仅使用阿米卡星、替加环素和亚胺培南外，应根据菌株的药物敏感性和患者对药物的耐受性，推荐雾化阿米卡星，克拉霉素(仅适用于大环内

酯类敏感型), 然后口服一种或多种药物, 如氯法齐明, 利奈唑胺, 米诺环素, 莫西沙星。克拉霉素和阿奇霉素也被证明可有效治疗 NTM 菌血症患者, 大多数 NTM 对克拉霉素敏感, 但在耐药性方面, 克拉霉素可以诱导大环内酯类 *erm* 基因表达上调及 23s rRNA 基因突变增加, 导致克拉霉素的耐药率发生更高[9], 因此指南推荐对于脓肿分枝杆菌的治疗阿奇霉素可能优于克拉霉素[1], 此外阿米卡星、头孢西丁、替加环素、亚胺培南对于脓肿分枝杆菌具有较强的抗菌活性, 米诺环素具有一定的抗菌活性。阿米卡星耳毒性发生率较高, 用药过程中需监测尿常规及肾功能[10]。当前对于 NTM 的治疗关键在于制定合理化的用药方案及疗程, 并不过分强调采用过多抗生素联合应用, 过多抗生素的联合应用会导致药物毒性的发生率及耐药率的增加, 因此治疗方案的制订应根据 NTM 物种的分离、疾病的表型及药物敏感性特征, 选择抗生素, 在治疗过程中避免单一用药, 减少耐药的发生, 进行联合用药。

NTM 病由于感染菌种及受累组织的不同, 其临床表现也各不相同, 由此导致了药物选择上的差异[11]。我国现有临床报道病例以 NTM 肺病居多[12], NTM 引起的脓毒血症较少见, 多发生在已确诊获得性免疫缺陷综合征、恶性肿瘤等免疫功能低下的患者, 指南上也未对其治疗方案进行阐述。参考 NTM 肺病的研究, Miwa 等人在一项初步开放研究中, 将三药方案(克拉霉素、乙胺丁醇和利福平)与双药方案(克拉霉素和乙胺丁醇)进行了比较, 证明了三药方案痰培养转化率为 40.6%, 双药方案为 55%, 且三药方案不良事件发生率为 37.2%, 高于双药方案 26.6%, 虽有相关研究表明增加抗生素种类并不会改善痰培养的转化率, 且会增加药物引起的不良事件发生率。考虑 NTM 的治疗与疾病的表型有关, 在该病例中应用双药、三药方案对 NTM 脓毒血症治疗效果不佳, 在本例 NTM 脓毒血症中应用四联抗生素用药(替加环素、阿米卡星、泰能、克拉霉素), 治疗过程中每日监测患者体温变化明显好转, 由此考虑对于 NTM 脓毒血症的患者应早期、多药联合(考虑至少应四药联合应用)、足量抗感染治疗, 因非结核分枝杆菌多数病菌对常用一、二线抗菌药物的耐药率较高, 而对克拉霉素的敏感率普遍较高, 不论其疾病表型的不同, 在联合用药方面均应作为首选药物之一。非结核分枝杆菌因具有富含脂质的外膜, 使其有疏水性和不通透性的特点, 对常用抗生素缺乏敏感性, 导致治疗过程中发生耐药的几率升高[13] [14], 对于体温、感染指标稳定后的长期用药, 采用双联治疗方案(阿米卡星、头孢西丁), 以减少耐药率的发生。

对于治疗效果的检测, 指南推荐进行药物安全性检测和管理, 强调的是关注患者对抗 NTM 药物的不良反应及二次感染的发生, 并未提及治疗过程中进行治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)。治疗药物检测指通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标, 利用定量药理模型, 以药物治疗窗为基准, 制定适合患者的个体化给药方案, 其核心是个体化药物治疗[15] [16]。TDM 多于指导具有相对狭窄治疗窗口的药物的剂量[17]。Altena 等人的研究证实了听力损失和肾毒性与延长阿米卡星和卡那霉素治疗持续时间和增加的剂量有关, 该研究回顾性地评估了 2000 年至 2012 年期间接受阿米卡星或卡那霉素治疗的分枝杆菌患者的评估医学图。经实验证实的多重耐药或广泛耐药分枝杆菌患者接受阿米卡星或卡那霉素治疗至少 3 天, 听力损失的程度是有限, 并且与每日给药期间每公斤体重的累积药物剂量相关[18]。治疗药物监测(TDM)指导剂量给予氨基糖苷类药物的患者的治疗结果良好, 证明 TDM 指导的氨基糖苷类药物在耐多药结核病治疗中的安全性和有效性。对于在 NTM 中常用的异烟肼、阿米卡星、卡那霉素等都是安全性窗口较窄的药物, 因此将 TDM 引入非结核分枝杆菌感染病人的用药管理, 可有效降低药物不良反应的发生及耐药率。有相关研究表示血点采样技术(Drug Blood Spot, DBS)已成功用于利福平和克拉霉素等其他药物的 TDM 中[19], 为临床的应用奠定基础。

对于本例患者发生脓毒血症的病因目前尚未明确, 脓毒血症指宿主对感染的失调反应导致的威胁生命的器官功能障碍[20]。脓毒血症发生发展的过程是相对复杂的, 包括炎症、凝血、内皮损伤等因素相互作用, 相互影响。患者既往多次肠梗阻病史, 饮食欠规律, 结合入院的相关检验, 诊断原发性免疫球蛋白缺乏症, 综上因素导致患者免疫力下降, 所致细菌机会性感染, 初步认为感染途径为肠源性感染, 本

例患者感染后病情进展快, 症状严重, 伴皮肤软组织感染严重, 可能原因是患者免疫功能恢复及过度反应造成炎症因子级联放大有关[21] [22]。本例患者感染控制后的长期用药采用阿米卡星联合头孢西丁双药治疗, 由于随访时间较短, 对远期预后及耐药情况的评估与观察仍有不足, 对于非结核分枝杆菌的长期治疗, 如何优化个性化的精准评估与治疗, 减少耐药率的发生, 是目前仍需解决的问题。

## 参考文献

- [1] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918-946.
- [2] Brown-Elliott, B.A. and Woods, G.L. (2019) Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology*, **57**, e00834-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00834-19>
- [3] Prevots, D.R. and Marras, T.K. (2015) Epidemiology of Human Pulmonary Infection with Nontuberculous Mycobacteria: A Review. *Clinics in Chest Medicine*, **36**, 13-34. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>
- [4] Jones, M.M., Winthrop, K.L., Nelson, S.D., *et al.* (2018) Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLOS ONE*, **13**, e0197976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197976>
- [5] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 21-24.
- [6] Falkinham, J.O. (2007) Growth in Catheter Biofilms and Antibiotic Resistance of *Mycobacterium avium*. *Journal of Medical Microbiology*, **56**, 250-254. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46935-0>
- [7] Griffith, D.E., Aksamit, T., Brown-Elliott, B.A., *et al.* (2007) An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **175**, 367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
- [8] Haworth, C.S. and Floto, R.A. (2017) Introducing the New BTS Guideline: Management of Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD). *Thorax*, **72**, 969-970. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210929>
- [9] Pérez-García, F., Ruiz-Serrano, M.J., López Roa, P., *et al.* (2017) Diagnostic Performance of Anyplex II MTB/MDR/XDR for Detection of Resistance to First and Second Line Drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Microbiological Methods*, **139**, 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.05.006>
- [10] 马进宝, 马婷婷, 任斐. 阿米卡星在耐多药结核病治疗中引起耳毒性研究进展[J]. 中国热带医学, 2020, 20(3): 288-290.
- [11] Kumar, K. and Kon, O.M. (2021) Personalised Medicine for Tuberculosis and Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Microorganisms*, **9**, 2220. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112220>
- [12] 洪青青, 姚超, 张新宝. 非结核分枝杆菌肺病患者流行病学临床特点及耐药情况分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(4): 506-508.
- [13] Howard, S.T., Rhoades, E., Recht, J., *et al.* (2006) Spontaneous Reversion of *Mycobacterium abscessus* from a Smooth to a Rough Morphotype Is Associated with Reduced Expression of Glycopeptidolipid and Reacquisition of an Invasive Phenotype. *Microbiology (Reading)*, **152**, 1581-1590. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28625-0>
- [14] Jarlier, V. and Nikaido, H. (1994) Mycobacterial Cell Wall: Structure and Role in Natural Resistance to Antibiotics. *FEMS Microbiology Letters*, **123**, 11-18. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1994.tb07194.x>
- [15] Kang, J.S. and Lee, M.H. (2009) Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **24**, 1-10. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
- [16] 吴菲, 陶丽, 杨泽平, 张雷, 韩鹃. 治疗药物监测在 ICU 重症感染患者抗菌药物联用的作用[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(11): 781-786.
- [17] Sotgiu, G., Alffenaar, J.W., Centis, R., *et al.* (2015) Therapeutic Drug Monitoring: How to Improve Drug Dosage and Patient Safety in Tuberculosis Treatment. *International Journal of Infectious Diseases*, **32**, 101-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.001>
- [18] van Altena, R., Dijkstra, J.A., van der Meer, M.E., *et al.* (2017) Reduced Chance of Hearing Loss Associated with Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e01400-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01400-16>
- [19] Vu, D.H., Alffenaar, J.W., Edelbroek, P.M., *et al.* (2011) Dried Blood Spots: A New Tool for Tuberculosis Treatment Optimization. *Current Pharmaceutical Design*, **17**, 2931-2939. <https://doi.org/10.2174/138161211797470174>
- [20] 黄观日, 陆俊江, 王昌伟, 许万群. 连续性血液净化在治疗重症脓毒血症中的临床效果[J]. 吉林医学, 2022, 43(12): 3322-3324.

- [21] 古旭云, 盛博, 陈炜, 赵磊, 牛素平, 李丽娟. 动态监测血清炎症因子在评估脓毒血症严重程度的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(5): 676-679.
- [22] 郭爱华, 姜勇. 从全身炎症反应综合症到脓毒性休克[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 500-503.