

ECMO治疗1例豚鼠耳炎诺卡菌感染重症肺炎患者的病例报道并文献复习

王珏¹, 王富华², 文艺¹, 邢金燕^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

诺卡放线菌病通常呈亚急性起病, 常为弥散化脓性或肉芽肿性感染, 由多种来自革兰阳性杆状奴卡放线菌属的需氧土壤腐生菌引起。典型表现为肺炎, 也常见于皮肤和中枢神经系统感染。因早期没有特异性临床表现且放线菌目易与真菌性病原体混淆不易辨别, 从而贻误病情。本次研究主要探讨了一例ECMO治疗重症肺炎并诺卡菌感染患者的治疗过程, 并总结该类疾病目前的诊疗方法。

关键词

豚鼠耳炎诺卡菌, 重症肺炎, ECMO

ECMO Treatment for the Infection of Nocardia Otitidis in Patients with Severe Pneumonia: A Case Report and Literature Review

Jue Wang¹, Fuhua Wang², Yi Wen¹, Jinyan Xing^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Nocardia actinomycosis usually has a subacute onset and is often a diffuse suppurative or granu-
*通讯作者。

文章引用: 王珏, 王富华, 文艺, 邢金燕. ECMO治疗1例豚鼠耳炎诺卡菌感染重症肺炎患者的病例报道并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 2053-2059. DOI: 10.12677/acm.2024.143943

lomatous infection caused by a variety of aerobic soil saprophytes from the gram-positive nocardia rod-shaped species. It typically presents with pneumonia, but skin and central nervous system infections are also common. Because there are no specific clinical manifestations in the early stage and actinomycetes are easily confused with fungal pathogens, it is difficult to distinguish them, which may delay the disease. This study mainly discussed the treatment process of a patient with severe pneumonia and nocardia infection treated with ECMO, and summarized the current diagnosis and treatment methods of this disease.

Keywords

Nocardia Otitidis, Severe Pneumonia, ECMO

Copyright © 2024 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

豚鼠耳炎诺卡氏菌属于丝状革兰氏阳性需氧细菌，普遍存在于土壤环境中[1]。它们通常会感染免疫功能低下的宿主，临床上呈急性或者亚急性起病，临床表现有3种主要形式：原发性皮肤感染、肺部感染和播散性感染[2]。免疫功能低下者，如恶性肿瘤、器官移植、皮质醇增多症、艾滋病等更易罹患诺卡菌病[3]。近年来，国内关于此类病例多有报道[4]，严重病例易合并其他感染导致多器官衰竭。现汇报一例 ECMO 治疗豚鼠耳炎诺卡菌感染重症肺炎的病例，并回顾诺卡菌感染的病理生理、临床表现、诊疗方法。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

患者，男，53岁。主诉：因“意识障碍2天，加重伴喘憋1天”于2022年02月08日入青岛大学附属医院。患者于2天前大量饮酒后曾出现意识障碍，交流困难，后意识逐渐恢复，1天前无明显诱因出现憋气，伴有意识丧失，当地医院就诊，予以颅脑MRI提示：酒精中毒性脑病，并给予输液治疗，具体用药不详，效果欠佳。2小时前我院急诊就诊，严重呼吸衰竭，紧急给予气管插管机械通气，插管过程中可见声门及气道内大量黄色胃内容物，诊断考虑“昏迷原因待诊呼吸衰竭吸入性肺炎”，为进一步诊治，收住ICU。既往史：肾结石4年。个人史：饮酒史30年，每日酒精150g/天。体检：T：36.6℃，P：115次/分，R：20次/分，BP：100/90mmHg（去甲肾上腺素0.03ug/kg*min），身高：175cm 体重：80kg IBW 66.1kg；昏迷，GCS评分6分，双侧瞳孔等大等圆，对光反射迟钝，双肺呼吸音粗，可闻及湿性啰音，心脏及腹部查体阴性。神经查体：颈部无抵抗，病理征阴性，四肢肌力及肌张力正常。实验室检查：血常规：WBC 22.79 * 10⁹/L，中性粒细胞百分率 89.60%，淋巴细胞计数 0.87 * 10⁹/L，HB 172.00 g/L，PLT 202.00 * 10⁹/L，；CD25 + CD3 + CD4 + 绝对计数 127 cells/ul，CRP：43 mg/l，PCT：1.17 ng/mL，IL-6 49.46 pg/ml；血气分析：PH 7.40，PaO₂ 93.90 mmHg，PaCO₂ 36.60 mmHg，lac 2.40 mmol/L，BE -2.3 mmol/L，FiO₂ 50%；肝功：TBIL 68.9 umol/L，ALB 38.2 g/L。肾功：Cr 251.0 umol/L，BUN 23.04 mmol/L；血凝常规：D-二聚体测定 1210.00 ng/ml，FIB 2.97 g/L，PT 14.60 s，APTT 31.70 s；心梗三项：B-型脑钠肽 270.60 pg/ml 脑脊液压力及常规化：阴性。辅助检查：脑功能MR显示双侧半球大片DWI高信号影，

符合酒精中毒性脑病；胸部 CT 平扫显示双肺炎症可能性大，双侧胸腔积液(图 1(A))。

2.2. 诊断与治疗

该患者于 2022 年 2 月 8 日入院初步诊断为：① 昏迷原因(酒精中毒性脑病待诊)；② 肺部感染；③ 吸入性肺炎待诊；④ 呼吸衰竭；⑤ 休克；⑥ 急性肾损伤；⑦ 急性肝功能不全；⑧ 多脏器功能障碍综合征。入院后给与抗感染治疗：头孢哌酮钠舒巴坦钠、左氧氟沙星；呼吸支持：(R 10.2 cmH₂O/L/s C 55 ml/cmH₂O) PC 模式，FiO₂ 50%，PC 10 cm H₂O，PEEP 10 cm H₂O，RR：14 次/分，监测 VT 480~540 ml；循环(分布性休克)：血流动力学监测下液体管理及血管活性药物；纤支镜：气道内见黄绿色痰 2 度；酒精性脑病：复合维生素 B；镇静镇痛、预防应激性溃疡、VTE 等。病情评估：SOFA：13 分，呼吸系统：氧合指数 < 200，3 分；循环系统：去甲肾上腺素 0.03 ug/kg*min，3 分；神经系统：GCS 评分 6 分，3 分；肾脏：肌酐 251 umol/L，2 分；凝血：血小板 202 * 10⁹/L 0 分；肝脏：胆红素 68.9 umol/L，2 分，APACHE II 评分：10 分。2 月 9 日停用血管活性药物，2 月 10 日患者意识转清，痰培养及其他病原学检查(-)，白细胞下降，炎症指标 CRP、PCT 呈下降趋势。

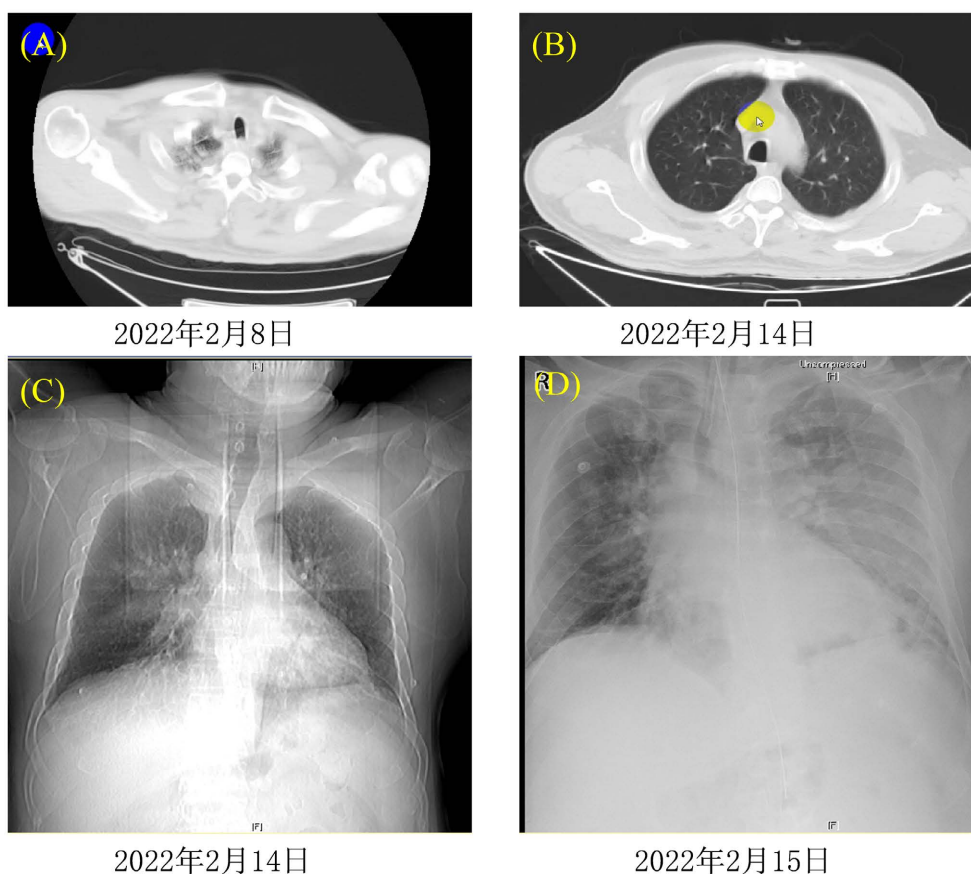


Figure 1. Pulmonary imaging data of the patient before ECMO

图 1. 患者 ECMO 上机前的肺部影像学资料

2022 年 2 月 14 日，患者出现高热 39℃，伴喘憋，咳大量黄痰，体征：双肺可闻及大量湿罗音。血常规：白细胞计数 23.33 * 10⁹/L，中性粒细胞百分率 86.60%，PCT：0.36 ng/mL，CRP 74.07 mg/l 血气分析(高流量氧疗 FIO₂ 40%)：氧分压 68.30 mmHg。胸部 CT 平扫显示肺内散在结节(图 1(B))。痰涂片染色

检查弱抗酸性,提示诺卡菌可能,淋巴细胞计数 $0.72 \times 10^9/L$, CD25 + CD3 + CD4 + 绝对计数 127 cells/ μl , 施用头孢曲松联合磺胺类药物(SMX), 纤支镜肺泡灌洗外送二代基因测序技术(NGS)检查。患者高烧不退,病情进展迅速(图 1(C)、图 1(D)), 2月18日查体: T 39度, 心率 101 次/分, BP 107/56mmHg, SPO₂ 87%;持续肌松联合深镇静(力月西 10 mg/h, 丙泊酚 100 mg/h), RASS -4 分, 机械通气 PC 20 cm H₂O PEEP 14 cm H₂O, FIO₂ 100%, 监测潮气量 300~350 ml; 双肺呼吸音低, 双上肺闻及少量湿罗音, 余查体(-); 辅助检查: 白细胞计数 $23.98 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分率 91.20%, 淋巴细胞计数 $0.48 \times 10^9/L$, CD45 + CD3 + CD4 + 绝对计数 159.00 cells/ μl , CRP 155.15 mg/l, PCT 1.99 ng/mL, IL-6 245.10 pg/ml, BNP 164.80 pg/ml, 肌酐 170.9 $\mu mol/L$; 血气分析: PH 7.38, PCO₂ 46.90 mmHg, PO₂ 58.50 mmHg, lac 1.2 mmol/L。NGS 检查结果显示豚鼠耳炎诺卡菌细菌阳性, 病原学证据提示修正诊断为诺卡菌重症肺炎。

根据指南, 该患者已符合呼吸窘迫综合征的标准, 考虑行体外膜肺氧合进行治疗, 遂对其病情进行评估, 最终选择 2月18日行 V-V ECMO, 根据病人基本情况以及病原学证据调整治疗方案: 针对诺卡菌感染施用特效药磺胺类药物; V-VECMO (索林), 转速 2688 r/min, 流量 4.3 L/min, 气体流速 4 L/min, 目标 SPO₂ 92%以上; 下调呼吸机参数: PC 模式 PC 10 cm H₂O, PEEP 12 cm H₂O, FiO₂ 40%, VT 50~80 ml; 改模式 APRV, Phigh 22 cm H₂O, Plow 0 cm H₂O, Th 4.2 s, Tl 0.4 s, 监测潮气量 180 ml; 逐渐停用肌松, 下调镇静药物用量; 加用氢化可的松 400 mg/d; ECMO 运行期间给予肝素抗凝, 维持 APTT 比值 1.5~2.5, 同时联合血小板功能监测及血栓弹力图, 余治疗无调整。上机后第二天, 给予患者肠内营养支持——能全力 1500 ml: 2250 kcal, 后期患者出现恶心呕吐, 短时间联合应用卡文及力文, 2月21日复查 CT, 2月22日调整为俯卧位通气。上机期间患者感染指标白细胞、C 反应蛋白、降钙素原明显下降(图 2), 无血栓形成, 无明显出血。病程后期逐渐下调吸氧浓度 21%, 下调 ECMO 气体流速, 关闭气体、进行脱机实验, 3月4日 ECMO 顺利撤机。患者于 3月7日及 11日复查 CT。3月8日脱机拔除气管插管。3月14日转普通病房。3月16日出院。

3. 讨论

诺卡氏菌属广泛存在于土壤和水中, 临床上诺卡氏菌病主要是一种机会性感染, 通常在免疫功能低下的患者中发现[2], 但也可能发生在免疫功能正常的个体中。最近的研究表明, 免疫功能正常的个体, 包括患有与免疫受损相关的合并症(例如酗酒和糖尿病)的个体, 占有诺卡氏菌病病例的 18%~45% [5]。本例患者饮酒史 30 年且于入院前两天大量饮酒后出现意识障碍, 入院初步诊断为肺部感染、呼吸衰竭、休克、急性肾损伤、急性肝功能不全、多脏器功能障碍综合征, 基础状态差。

临床上诺卡菌病主要表现为原发性皮肤感染、肺部感染和播散性感染[2]。不太常见的疾病来源或表现包括菌血症、眼部感染和其他肺外感染(包括中枢神经系统疾病、肺外疾病和足菌肿)。原发性皮肤诺卡氏菌病是由直接接种被诺卡氏菌污染的土壤引起的[6]。有些病例报告没有外伤, 例如无害事件, 包括园艺时切开的伤口与土壤直接接触。外伤性接种例如车祸造成的伤害[7]和医院内暴露造成的伤害[8]已有报道。巴西奈瑟螨占皮肤感染的 80% [2]。原发性皮肤感染可通过血行传播引起全身性或播散性诺卡氏菌病 [9]。原发性皮肤感染可表现为浅表、淋巴皮肤、皮下/放线菌瘤。同时, 据估计 8%至 10%的皮肤感染继发于传播至皮肤的原发性肺部感染[10]。

原发性肺部诺卡菌病多是由吸入菌丝体或者孢子引起, 常发生在结构性肺部疾病、免疫功能受损或服用皮质类固醇超过 6 个月的患者[11]。其临床特点是急性发作并伴有炎症反应, 随后进展为肉芽肿性炎症和坏死脓肿。症状通常是非特异性的, 包括咳嗽、呼吸困难和发烧[12]; 也有胸膜炎性胸痛报道[13]。临床体征包括白细胞增多和 C 反应蛋白升高。常见的放射学检查结果包括存在一个或多个肺结节、肺叶实变和胸腔积液; 可能存在肺部浸润和坏死性肉芽肿, 并且肺部表现通常是双侧的[14]。分析本例患者各

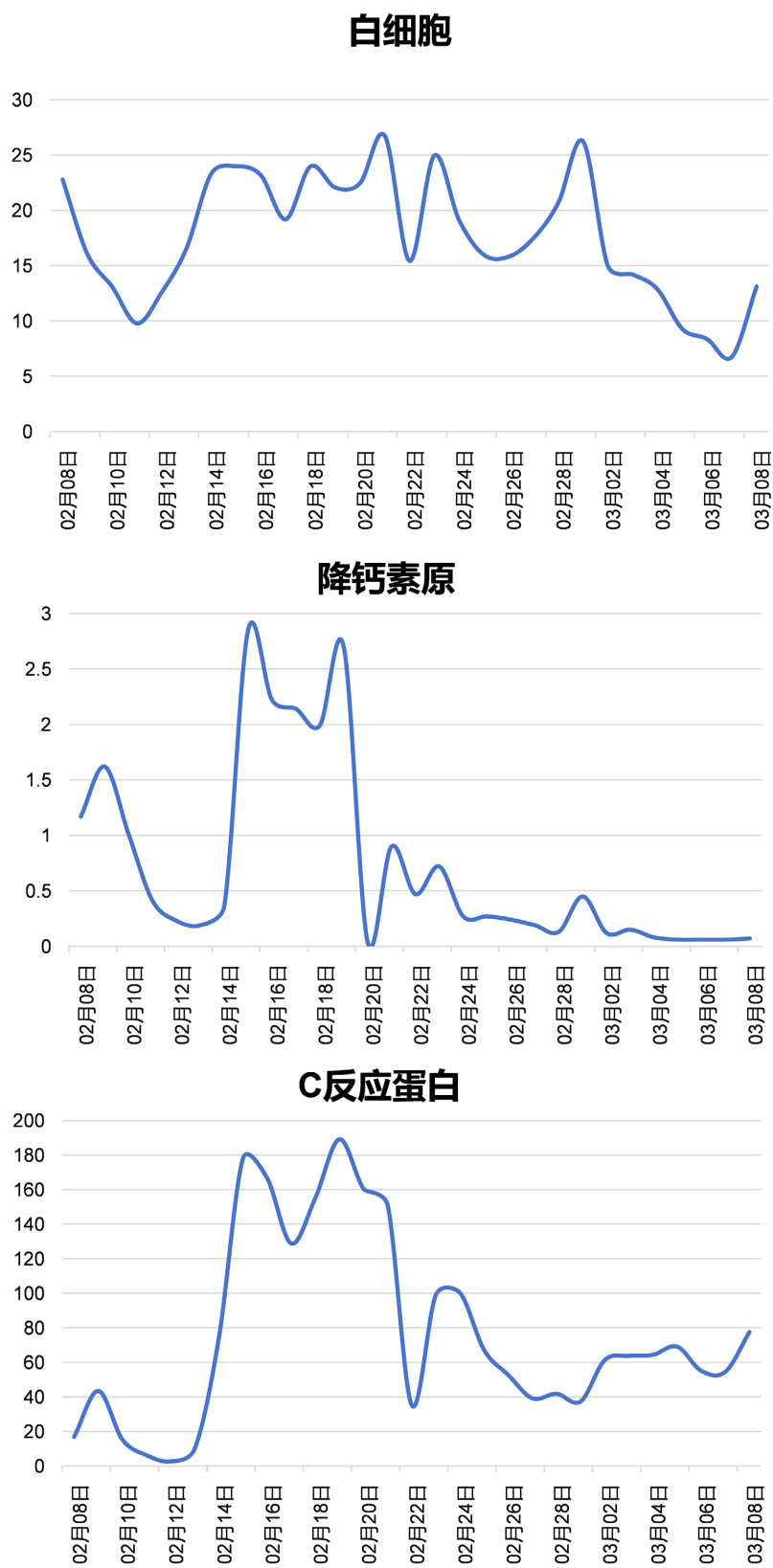


Figure 2. Trends of infection indicators in patients
图 2. 患者的感染指标变化趋势

项指标发现 2 月 8 日至 13 日已有好转迹象, 2 月 14 日突发高热, 肺部影像学双侧散在结节, 痰涂片检查显示弱酸阳性, 提示诺卡菌可能, 行纤支镜检查, 肺泡灌洗液外送 NGS 检查。

由于缺乏特异性, 本病例患者的症状、体征和放射学检查结果不足以诊断诺卡氏菌病。奴卡菌隶属于放线菌目, 而放线菌目含有真菌特有的气生菌丝, 易与真菌性病原体混淆, 且奴卡菌生长较慢, 特别是初代生长缓慢, 在 37℃ 需氧培养下多数于 2~7d 内可生长为肉眼可见的菌落, 但有时需 4~6 周[1]。在病程中对该患者反复积极行痰涂片检查, 除希望明确病原菌外, 若培养阳性亦有利于完善进一步的菌种鉴定及药敏试验, 为制定有效的治疗方案提供可靠依据。及时采集肺泡灌洗液标本, 利用多种方法准确检测病原菌至关重要。本病例中 NGS 手段已表现出对诺卡菌属的高诊断性能。

诺卡菌病治疗尚无统一标准。在抗生素出现之前的时代, 肺诺卡氏菌病被认为是 100% 致命的疾病, 近 70 年以来, 磺胺类药物一直是治疗诺卡氏菌病的首选治疗方法[15], 由于现代药物的可用性和敏感性, 治疗失败的报道很少[16]。尽管磺胺类药物可用于治疗诺卡氏菌引起的大多数临床疾病, 但并非所有患者都效果良好。对于非严重病例, 单药治疗可能就足够了, 而对于严重的肺部、播散性和中枢神经系统感染, 考虑到耐药性, 仍建议采用多药治疗[17], 并强调使用具有协同作用的高杀菌剂。治疗选择和持续时间必须根据患者的疾病形式和严重程度、潜在条件和抗菌药物敏感性测试来定制。在等待敏感性结果的重症患者中, 建议使用经典性多药治疗, 通常由广谱抗生素组成, 包括碳青霉烯类(亚胺培南或美罗培南)、增效磺胺甲氧基异唑(TMP-SMX)、阿米卡星、利奈唑胺或肠外头孢菌素(即头孢曲松、头孢噻肟)。特别是在怀疑中枢神经系统受损伤时, 对诺卡菌抗性低和生物利用度高的药物是首选[1]。TMP-SMX 和利奈唑胺都是口服生物可利用度高的, 并与头孢曲松一起有效治疗中枢神经系统感染[18]。本例患者入院前就出现意识障碍, 初步诊断为酒精中毒性脑病且合并肺部感染和多器官功能障碍, 因此首选多药治疗, 头孢曲松和利奈唑胺、SMX 联合用药控制。

诺卡氏菌属土壤中普遍存在, 因此预防感染的技术很少[19]。医院内爆发后可能需要对病房进行消毒, 以预防未来的感染。中心静脉导管的抗菌治疗可以防止诺卡氏菌的引入。诺卡菌可通过生物膜生长对免疫功能低下的人产生影响[20]。本例中通过确定导管合适位置, 避免管路抖动, 减少 ECMO 管路抽血及膜前膜后压力检测, 每日局部换药的手段实现感染控制。

临床上诺卡菌病以肺炎最为典型, 往往呈急性发病, 及时准确的痰涂片、二代基因测序技术诊断手段和有效的 ECMO 支持治疗手段可以为患者的抗感染治疗争取时间, 磺胺类药物作为治疗诺卡菌病的首选药, 在中枢神经系统受损或者严重肺炎时, 多药治疗效果更佳, 建议使用 TMP-SMX、利奈唑胺等口服生物可利用度高的药物和头孢曲松等搭配。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Brown-Elliott, B.A., Brown, J.M., Conville, P.S. and Wallace, 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>
- [3] Presant, C.A., Wiernik, P.H. and Serpick, A.A. (1973) Factors Affecting Survival in Nocardiosis. *The American Review of Respiratory Disease*, **108**, 1444-1448.
- [4] Zhang, J., Zhu, Y., Sun, Y., Han, X. and Mao, Y. (2023) Pathogenic *Nocardia Amamiensis* Infection: A Rare Case Report and Literature Review. *Heliyon*, **9**, E17183. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17183>
- [5] 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>
- [6] Smego, R.A. and Gallis, H.A. (1984) The Clinical Spectrum of *Nocardia brasiliensis* Infection in the United States.

- Reviews of Infectious Diseases*, **6**, 164-180. <https://doi.org/10.1093/clinids/6.2.164>
- [7] Welsh, O., Morales-Toquero, A., Vera-Cabrera, L., Vazquez-Martinez, O., Gómez-Flores, M. and Ocampo-Candiani, J. (2011) Actinomycetoma of the Scalp after a Car Accident. *International Journal of Dermatology*, **50**, 854-857. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04874.x>
- [8] Exmelin, L., Malbruny, B., Vergnaud, M., Prosvost, F., Boiron, P. and Morel, C. (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>
- [9] Chen, B., Tang, J., Lu, Z., Wang, N., Gao, X. and Wang, F. (2016) Primary Cutaneous Nocardiosis in a Patient with Nephrotic Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **95**, E2490. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002490>
- [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] Woodworth, M.H., Saullo, J.L., Lantos, P.M., Cox, G.M. and Stout, J.E. (2017) Increasing Nocardia Incidence Associated with Bronchiectasis at a Tertiary Care Center. *Annals of the American Thoracic Society*, **14**, 347-354. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-907OC>
- [12] Chen, Y.C., Lee, C.H., Chien, C.C., Chao, T.L., Lin, W.C. and Liu, J.W. (2013) Pulmonary Nocardiosis in Southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **46**, 441-447. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.07.017>
- [13] Wang, H.L., Seo, Y.H., LaSala, P.R., Tarrand, J.J. and Han, X.Y. (2014) Nocardiosis in 132 Patients with Cancer: Microbiological and Clinical Analyses. *American Journal of Clinical Pathology*, **142**, 513-523. <https://doi.org/10.1309/AJCPW84AFTUWMHYU>
- [14] Coussement, J., Lebeaux, D., Van Delden, C., Guillot, H., Freund, R., Marbus, S., Melica, G., Van Wijngaerden, E., Douvry, B., Van Laecke, S., Vuotto, F., Tricot, L., Fernández-Ruiz, M., Dantal, J., Hirzel, C., Jais, J.P., Rodriguez-Nava, V., Lortholary, O., Jacobs, F. and European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation (2016) Nocardia Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **63**, 338-345. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw241>
- [15] Wallace, R.J., Septimus, E.J., Musher, D.M., Berger, M.B. and Martin, R.R. (1979) Treatment of Experimental Nocardiosis in Mice: Comparison of Amikacin and Sulfonamide. *The Journal of Infectious Diseases*, **140**, 244-248. <https://doi.org/10.1093/infdis/140.2.244>
- [16] Wallace, R.J., Septimus, E.J., Williams, T.W., Conklin, R.H., Satterwhite, T.K., Bushby, M.B. and Hollowell, D.C. (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>
- [17] 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>
- [18] Nau, R., Sörgel, F. and Eiffert, H. (2010) Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **23**, 858-883. <https://doi.org/10.1128/CMR.00007-10>
- [19] 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>
- [20] Al Akhrass, F., Hachem, R., Mohamed, J.A., Tarrand, J., Kontoyiannis, D.P., Chandra, J., Ghannoum, M., Haydoura, S., Chافتari, A.M. and Raad, I. (2011) Central Venous Catheter-Associated Nocardia Bacteremia in Cancer Patients. *Emerging Infectious Diseases*, **17**, 1651-1658. <https://doi.org/10.3201/eid1709.101810>