·老年人呼吸系统疾病专栏·

肺奴卡菌病13例临床分析

段智梅[1],肖 坤[1],王 宽[1],叶丽艳[2],常瑞萍[3],赵铁梅[1]*
(解放军总医院:[1]呼吸内科;[2]微生物科;[3]放射诊断科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨肺奴卡菌病的临床特点,提高临床医师对肺奴卡菌病的认识。**方法** 入选解放军总医院及海南分院2009年8月至2016年6月收治的13例临床标本培养为奴卡菌的患者临床资料,进行回顾性分析,总结其临床特点,并复习相关文献。**结果** 13例肺奴卡菌病患者中12例有基础疾病,其中7例曾应用激素和(或)免疫抑制剂。咳嗽是最常见的症状(84.6%)。肺部影像学主要表现为结节影/肿块影11例(84.6%),表现为实变影9例(69.2%),表现为空洞8例(61.5%)。11例(84.6%)患者首诊时被误诊,出现多器官播散患者死亡率高。以磺胺为基础的联合治疗效果较好。**结论** 肺奴卡菌病的临床表现缺乏特异性,容易漏诊及延误诊断,多器官播散的患者预后差。对有易感因素的患者,常规治疗效果不佳时,需考虑本病的可能。

【关键词】 肺奴卡菌病;临床分析;磺胺
【中图分类号】 R453.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.043

Clinical analysis of pulmonary nocardiosis: report of 13 cases

DUAN Zhi-Mei[1], XIAO Kun[1], WANG Kuan[1], YE Li-Yan[2], CHANG Rui-Ping[3], ZHAO Tie-Me[1]*
([1]Department of Respiratory Diseases, [2]Department of Microbiology, [3]Department of Radiological Diagnosis, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in order to improve its awareness for physicians. **Methods** Clinical data of 13 pulmonary nocardiosis patients admitted in our hospital and the Hainan Branch of our hospital from August 2009 to June 2016 were collected and retrospectively analyzed. Clinical characteristics were summarized and relevant literature was reviewed. **Results** There were 12 out of 13 patients having underlying diseases, and 7 patients had received corticosteroid and/or immunosuppressive agents. Cough was the most common symptom (84.6%). Radiological findings showed that 11 cases (84.6%) were manifested as lung nodules/masses, 9 (69.2%) as consolidation, and 8 as cavitary lesions (61.5%). Among them, 84.6% were misdiagnosed initially. The mortality was quite high in those with multiple organ dissemination. Combination therapy based on sulfanilamide resulted in sound clinical outcomes. **Conclusion** Pulmonary nocardiosis has no specific clinical manifestations, and its diagnosis can be frequently missed or delayed. The patients with multiple organs dissemination involved have poor prognosis. So for the patients having susceptible factors, this disease should be considered when conventional therapy is not effective.

【**Key words**】 pulmonary nocardiosis; clinical analysis; sulfanilamide

Corresponding author: *ZHAO Tie-Mei*, *E-mail*: *ztm1111@sina.com*

肺奴卡菌病(pulmonary nocardiosis,PN)是由奴卡菌侵犯人体引起的少见但严重的化脓性或肉芽肿性疾病,通常发生于免疫功能低下患者,可呈急性、亚急性或慢性过程,以慢性多见[1]。此病既往罕见,近年随着实验室检测技术发展、肿瘤发病率增高、器官移植地广泛开展、艾滋病患者增多以及应用激素和(或)免疫抑制剂,发病率开始增高[2]。肺奴卡菌病临床诊断难,易误诊为肺结核、肺真菌病、肺恶性肿瘤等。因此,本文回顾性分析了解放军总医院收治的13例肺奴卡菌患者临床资料,同时结合国内外文献资料进行分析和总结,旨在提高对奴卡菌病的认识及诊治水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年8月至2016年6月我院确诊的肺奴卡菌病患者13例。诊断标准:临床表现和临床标本培养奴卡菌阳性。

1.2 方法

收集13例患者的临床资料,包括病史、基础疾

收稿日期:2016-12-08;**修回日期**:2017-01-02
通信作者:赵铁梅,E-mail:ztm1111@sina.com

病、发病前是否应用激素和(或)免疫抑制剂、临床症状及体征、影像学和实验室检查资料、培养标本类型、播散情况、发病到确诊时间、误诊情况、治疗、随访及转归等。

2 结 果

2.1 一般情况

13例患者中,男性8例(61.5%)、女性5例(38.5%),男女比:1.6∶1;年龄41~75(55±9.43)岁。既往体健者1例,该患者来自我国热带地区,农民,有饮酒史。有基础疾病者12例,包括陈旧性肺结核和支气管扩张4例,肾病综合征2例,其中1例曾有肾结核、左肾切除术史,支气管扩张症4例,结节病1例,系统性红斑狼疮合并糖尿病、未分化结缔组织病、肺间质纤维化合并糖尿病、结节病合并血液系统疾病、结缔组织病、寻常型天疱疮、垂体腺瘤各1例。发病时单纯应用糖皮质激素2例,联合应用糖皮质激素及免疫抑制剂5例。

2.2 临床症状及体征、实验室检查

13例患者临床症状、血常规、C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、降钙素原(procalcitonin,PCT)等检测结果见表1。13例患者中11例患者行体液免疫检测,2例患者体液免疫功能下降,IgG水平分别下降至480,520 mg/dl(正常值700~1600 mg/dl)。该2例患者均有激素和免疫抑制剂应用史,6例患者行细胞免疫检测,5例出现细胞免疫功能下降,其中1例患者单纯应用激素,1例患者应用激素和免疫抑制剂,3例患者基础疾病为陈旧性肺结核和支气管扩张。无基础疾病患者细胞免疫及体液免疫检测均正常。体征:呼吸音增粗8例(61.5%),可闻及湿性啰音7例(53.8%),下肢水肿6例(46.2%)。

表1 13例肺奴卡菌患者临床特点

Table 1 Clinical characteristics of 13 patients with PN

Item	n(%)
Clinical characteristics	
Cough	11(84.6)
Fever	8(61.5)
Dyspnea	6(46.2)
Chest pain	2(15.4)
Hemoptysis	2(15.4)
Laboratory examination	
Leukocyte count >10×10^9/L	4(30.8)
Neutrophil percentage >70%	7(53.8)
ESR >20 mm/h	12(92.3)
CRP >0.8 mg/dl	11(84.6)
PCT >0.5 ng/dl	1(7.7)

PN: pulmonary nocardiosis; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin

2.3 影像表现

13例患者均行胸部高分辨率CT(high resolution CT,HRCT)检查,表现有单个或多发结节/肿块影11例患者(84.6%),实变影9例(69.2%),伴有空洞8例(61.5%),胸腔积液6例(46.2%),纵隔淋巴结肿大3例,合并心包积液2例,腹腔积液1例,气胸1例。颅内受累易形成单发或多发脓肿,CT平扫表现为环形低密度区,增强扫描可见环形强化。头颅核磁表现为T1W1低信号,T2W1高信号的环形影,弥散序列呈高信号。13例患者中8例患者行头颅CT或核磁扫描。其中2例患者头颅核磁表现为典型的多发脓肿征象。典型的肺奴卡菌病胸部高分辨率CT及头颅MRI见图1和图2。

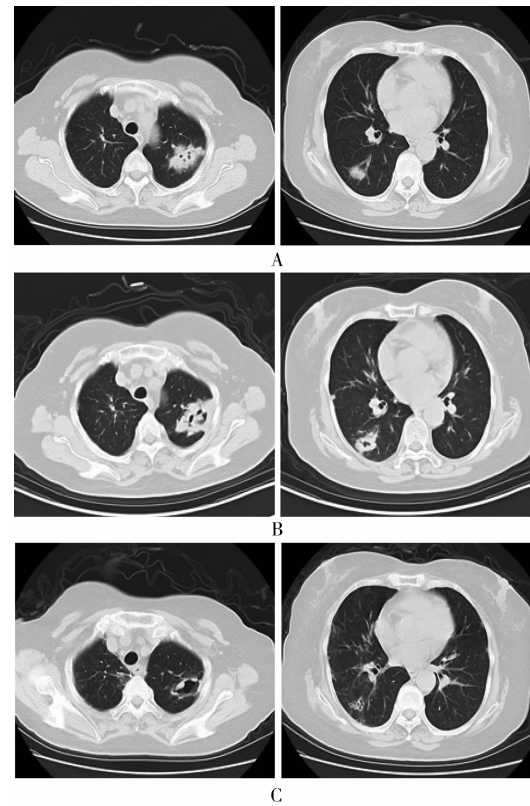


图1 1例肺奴卡菌患者CT影像

Figure 1 CT image of one patient with pulmonary nocardiosis
A: a lump with small cavity in the left upper lobe, and a solid nodule in the right lower lobe(2015-12-30); B: after voriconazole therapy for 10 days, the lesions become enlarging and a small cavity also appeares in nodule of right lobe(2016-01-10); C: after sulfanilamide and ceftriaxone therapy for 12 days, the lump of left upper lobe becomes a thin wall cavity and nodule size of the right lower lobe is decreased(2016-01-22)

2.4 误诊

13例患者从出现症状到诊断明确的时间为7~750 d,从出现症状到诊断明确时间>30 d的患者10例,最长达750 d。11例患者首诊时出现误诊,误诊为细菌性肺炎3例,真菌性肺炎1例,细菌

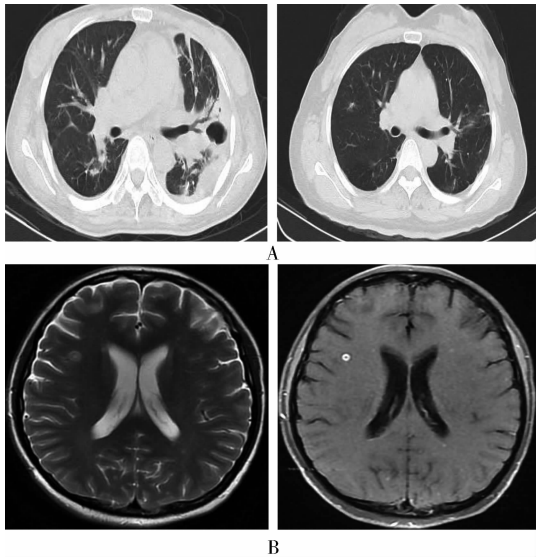


图 2 1 例播散性肺奴卡菌病患者 CT 及头颅 MRI 影像

Figure 2 Chest CT and head MRI images of a patient with disseminated nocardiosis

CT: computer tomography; MRI: magnetic resonance imaging. A: chest CT shows a consolidation with a cavity and pleural effusion in the left upper lobe (2011 - 07 - 11), and after therapy, the lung lesions are gradually absorbed (2013 - 05 - 13); B: head MRI shows a nodule on right frontal cortex revealing slightly long T2 abnormal signal and uniform circular enhancement after enhanced scan(2011 - 07 - 12)

性肺炎联合真菌性肺炎 2 例,肺结核 3 例,肺脓肿 1 例,肺部肿瘤 1 例。

2.5 培养标本类型

病原学培养提示奴卡菌阳性的标本包括单纯多次痰培养 3 例,痰 + 气管吸物培养 2 例,痰 + 胸水培养、痰 + 皮肤脓液培养、痰 + 血液 + 皮肤脓液培养、痰 + 肺穿刺组织培养、支气管镜活检组织、胸水、皮肤脓液、血液 + 关节液培养各 1 例。13 例中鉴定分型星形奴卡菌 1 株,皮疽奴卡菌 1 株,未分型奴卡菌 11 株。奴卡菌病原学检查见图 3。

2.6 播散情况

5 例患者为单纯肺奴卡菌病,8 例患者为多器官播散性肺奴卡菌病。7 例曾接受激素和(或)免疫抑制剂治疗,其中肺和胸膜腔感染 1 例,肺和脑感染 1 例,肺、胸膜腔和心包腔感染 1 例,肺、胸膜腔和皮肤软组织感染 2 例,肺、胸膜腔、皮肤软组织和血流感染 1 例,肺、血流、关节腔和脑感染 1 例,肺、胸膜腔、腹腔、心包腔和皮肤软组织感染 1 例。

2.7 治疗、随访和转归

13 例患者中应用单药复方新诺明治疗 4 例,复方新诺明联合米诺环素和头孢曲松治疗 5 例,复方新诺明联合亚胺培南西司他丁钠和利奈唑胺治疗 4 例。疗程 3 ~ 24 个月。10 例病情好转或治愈,2 例院内死亡,1 例随访 9 个月后死亡。3 例死亡患者均为多器官播散性肺奴卡菌病。

3 讨 论

奴卡菌属放线菌目,为革兰阳性分枝棒状需氧菌,具有不稳定的抗酸性。广泛分布在淡水、海水、土壤、空气、粉尘、腐败的植物中[3]。目前可鉴别的奴卡菌有 50 余种,最常见的为星形奴卡菌、巴西奴卡菌、豚鼠奴卡菌等[4]。星形奴卡菌目前命名为复杂星形奴卡菌,是人类奴卡菌感染的主要致病菌[5]。

奴卡菌可经呼吸道、皮肤伤口、消化道侵入人体,引起局限性或播散性化脓性疾病。肺是主要受累器官。肺奴卡菌病多发生于免疫缺陷患者,如艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、恶性血液病、造血干细胞移植、实体器官移植、系统性红斑狼疮、血管炎、肿瘤放疗和化疗、长期应用激素和(或)免疫抑制剂等以及慢性肉芽肿性疾病、慢性酒精中毒、糖尿病、肝硬化患者等[4-7]。该病亦常

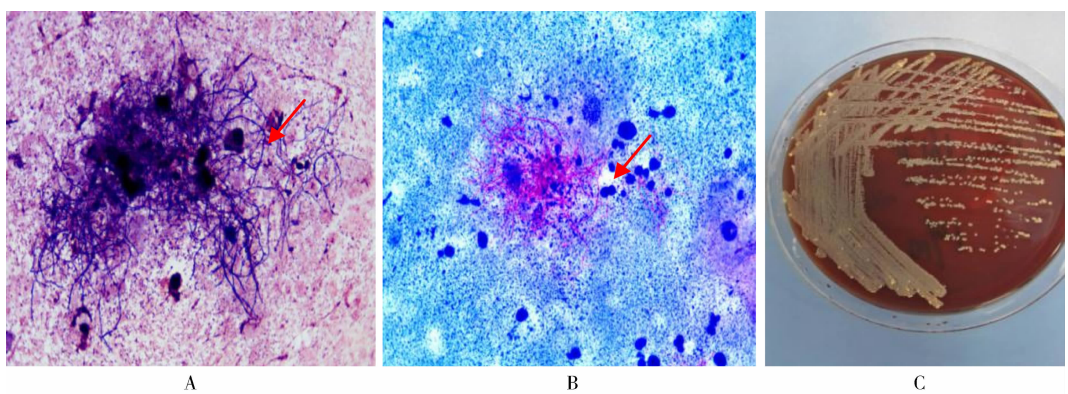


图 3 奴卡菌病原学检查

Figure 3 Examination of pathogenic Nocardia

A: Gram staining positive, branding filamentous bacteria under microscope (×1000); B: modified acid-fast staining is weakly positive (×1000); C: rugose colonies of *Nocardia* on blood agar plate

见于患有慢性基础性肺疾病的患者,如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、结节病、支气管扩张、肺泡蛋白沉积症等患者,可能与该类患者长期应用高剂量激素治疗相关[4-7]。研究表明,从事农业劳动亦是肺奴卡菌病的危险因素,与奴卡菌环境暴露相关[8,9]。值得注意的是,肺奴卡菌病也可发生于免疫功能正常的宿主,研究表明肺奴卡菌病在免疫功能正常宿主中的发病率高达33.3%[1,4,10,11]。本研究中12例(92.3%)患者患有基础疾病,如肺结核、支气管扩张症、皮肌炎、系统性红斑狼疮、糖尿病、肾病综合征等,其中7例(53.8%)患者接受激素和(或)免疫抑制剂治疗,仅1例既往体健,而该患者为我国热带地区农民,可能与奴卡菌的环境暴露有一定相关性。

肺奴卡菌病的临床症状、体征及实验室检查均缺乏特异性。咳嗽是最常见的临床症状,其他临床症状还包括发热、咳脓痰、咯血、胸闷、气促、胸痛、盗汗、体质量减轻、疲乏感等[4-10]。本研究临床有咳嗽者11例,占84.6%。

肺奴卡菌病的影像学表现多样。相比传统CT,HRCT可发现更多的肺部异常表现[12]。胸部影像学主要表现为单个或多个大小不一的结节/肿块影、肺叶或肺段的实变影、空洞、胸腔积液等。Feigin等[13]报道了21例肺奴卡菌病患者的胸部影像学,主要表现为实变、结节、空洞以及胸腔积液。而Blackmon等[14]在53例肺奴卡菌病报道中,胸部影像学主要表现为实变(64.2%)、结节(56.6%)、空洞(39.6%)及肿块(20.8%)等。Buckley等[15]报道的24例(5例AIDS,17例其他原因造成的免疫缺陷,2例免疫功能正常)肺奴卡菌病患者中结节占83%,空洞占33%,实变占33%。Mehrian等[16]分析了25例免疫缺陷及免疫功能正常的肺奴卡菌病患者的胸部影像学表现,为多发结节(96%)、实变(76%)及空洞(52%)。中枢神经系统感染者影像学主要表现为单发或多发脑脓肿。本研究肺内单个或多发结节/肿块影11例(84.6%),实变影9例(69.2%),空洞影8例(61.5%),与文献报道类似。2例中枢神经系统受累者均表现为多发脑脓肿,与文献报道相符。

肺奴卡菌病常误诊为其他细菌性肺炎、肺结核、非典型分支杆菌感染、肺真菌感染(特别是曲霉菌、毛霉菌等)、肺部肿瘤等[4]。本研究13例患者中首次就诊时11例(84.6%)被误诊为其他疾病,如细菌性肺炎、真菌性肺炎、肺结核、肺脓肿、肺部肿瘤等。

肺奴卡菌病的诊断主要依据奴卡菌的分离鉴定。痰培养最常见,阳性率可达90%左右。肺泡灌洗液和(或)经纤维支气管镜肺活检(transbronchil lung biopsy,TBLB)可使阳性率达100%[17]。本研究9例(69.2%)患者痰奴卡菌培养阳性。奴卡菌生长缓慢,需氧培养2~7 d,有时甚至需4~6周。临床如怀疑患者奴卡菌感染时应告知检验人员,以提高阳性率[4]。由于奴卡菌不是人体定植菌且很少有实验室污染,因此一旦分离出奴卡菌,即使没有呼吸道感染症状,也应谨慎对待,尤其是患者合并慢性基础性肺疾病如支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病[18]。

磺胺类药物仍是肺奴卡菌病经验性治疗的首选药物。该药物具有良好的组织渗透性,包括中枢神经系统,即使口服都有较高的血清浓度。由于目前磺胺药物耐药率增高,对于没有行菌种鉴定和药敏的患者,特别是严重感染者,建议采用以复方新诺明为基础的联合治疗。目前联合治疗的药物包括阿米卡星、碳青霉烯类、头孢曲松、利奈唑胺、米诺环素、莫西沙星、左氧氟沙星等[3,5,7]。本研究13例患者均接受了复方新诺明治疗,其中9例患者分别给予米诺环素、头孢曲松、亚胺培南西司他丁钠和利奈唑胺等的联合治疗。肺奴卡菌感染治疗的疗程长,对于免疫功能正常患者,疗程至少3~6个月,而对于免疫功能低下、存在中枢神经系统或播散性感染患者应酌情延长疗程至6~12个月。本研究13例患者中存活的10例患者疗程为3~24个月。

奴卡菌病的死亡率为14%~40%,通过血液播散至颅内后死亡率可高达40%~87%[5,7,8]。总体预后与患者的基础情况、治疗是否及时、感染是否播散和耐药程度有关。本研究中肺奴卡菌病死亡率23.1%(3/13)。3例死亡患者均患有致免疫功能低下的基础疾病及用药史,均为播散性奴卡菌病。

综上所述,肺奴卡菌病为少见病,常感染免疫功能低下人群,且易经血液播散引起脑、皮肤等部位化脓性病变。但该病临床症状、体征、实验室检查及影像学表现均缺乏特异性,易造成诊断延误及漏诊。有易感因素患者常规治疗效果不佳时,需考虑本病的可能。

【参考文献】

[1] Beaman BL, Burnside J, Edwards B, *et al*. Nocardial infections in the United States, 1972-1974[J]. J Infect Dis, 1976, 134(3): 286-289.

[2] Bach MC, Sabath LD, Finland M. Susceptibility of *Nocardia asteroides* to 45 antimicrobial agents *in vitro*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1973, 3(1): 1-8.

[3] Workman MR, Philpott-HowardJ, Yates M, *et al*. Identification

and antibiotic susceptibility of *Nocardia farcinica* and *N. nova* in the UK[J]. J Med Microbiol, 1998, 47(1): 85 - 90.

[4] 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. DOI: 10.1128/CMR.19.2.259-282.2006.

[5] Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(4): 403 - 407. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016.

[6] Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience[J]. J Clin Microbiol, 2013, 41(10): 4497 - 4501.

[7] Martinez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis[J]. Curt Opin Pulm Med, 2008, 14(3): 219 - 227. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3282f85dd3.

[8] Mootsikapun P, Intarapoka B. Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996 - 2001[J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(3): 154 - 158. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.06.011.

[9] Shariff M, Gunasekaran J. Pulmonary nocardiosis: review of cases and an update[J]. Can Respir J, 2016, 2016: 7494202. DOI: 10.1155/2016/7494202.

[10] Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center[J]. Infection, 2010, 38(2): 89 - 97. DOI: 10.1007/s15010-009-9193-9.

[11] Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships[J]. Clin Microbiol Rev, 1994, 7(2): 213 - 264.

[12] Dodd JD, de Jong PA, Levy RD, *et al*. Conventional high-resolution CT *versus* contiguous multidetector CT in the detection of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients[J]. Thorac Imaging, 2008, 23(4): 235 - 243. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181783384.

[13] Feigin DS. Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases[J]. Radiology, 1986, 159(1): 9 - 14. DOI: 10.1148/radiology.159.1.3952335.

[14] Blackmon KN, Ravenel JG, Gomez JM, *et al*. Pulmonary nocardiosis computed tomography features at diagnosis[J]. Thorac Imaging, 2011, 26(3): 224 - 229. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181f45dd5.

[15] Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE. CT features of pulmonary nocardiosis[J]. J Comput Assist Tomogr, 1995, 19(5): 726 - 732.

[16] Mehrian P, Esfandiari E, Karimi MA, *et al*. Computed tomography features of pulmonary nocardiosis in immunocompromised and immunocompetent patients[J]. Pol J Radiol, 2015, 80: 13 - 17. DOI: 10.12659/PJR.892042.

[17] Menendez R, Cordero PJ, Santos M, *et al*. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review[J]. Eur Respir, 1997, 10(7): 1542 - 1546.

[18] Chen YC, Lee CH, Chien CC, *et al*. Pulmonary nocardiosis in southern Taiwan[J]. Microbiol Immunol Infect, 2013, 46(6): 441 - 447. DOI: 10.1016/j.Jmii.2012.07.017.

（编辑：王彩霞）

·消　息·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期，提高学术成果的传播和利用价值，争取科研成果的首发权，《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版（online first）平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时，印刷版一经确定卷、期、页码，将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的，请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址，以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者，请投稿时特别说明。

地址：100853 北京市复兴路 28 号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010 - 66936756

网址：www.mode301.cn

E-mail：zhlndqg@mode301.cn