

论著·临床研究

肺癌合并达松威尔拟诺卡菌肺部感染 1 例

和倩¹,管勤朝²,朱高洋³,徐文浩²,沈文娟²,周刊²,张丽²,李智⁴,管风云⁴,顾伟^{1△}

(1. 云南省传染病临床医学分中心/云南省教育厅感染性疾病重点实验室/大理大学第一附属医院感染科, 云南大理 671000; 2. 武汉科技大学附属孝感医院重症医学科, 湖北孝感 432000; 3. 大理大学第一附属医院儿科, 云南大理 671000; 4. 孝感市第一人民医院放射影像科, 湖北孝感 432000)

[摘要] 拟诺卡菌是一种罕见的机会性致病菌,随着器官移植、肿瘤患者增多及临床诊疗水平和实验室技术的提高,有关拟诺卡菌感染的文献报道日益增多,但由达松威尔拟诺卡菌引起的肺部感染文献报道较少见。肺癌合并达松威尔拟诺卡菌肺部感染更是较为罕见,因其临床表现和影像学无特异性,细菌培养难度大,容易漏诊、误诊,且患者预后较差。大理大学第一附属医院收治 1 例肺癌合并达松威尔拟诺卡菌肺部感染患者,通过化疗联合磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、莫西沙星抗感染治疗后病情好转,复习既往相关文献,以期提高临床医生对该病的认识。

[关键词] 肺肿瘤; 达松威尔拟诺卡菌; 感染; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.013

中图法分类号:R734.2;R519.1

文章编号:1009-5519(2024)17-2942-03

文献标识码:A

Lung cancer complicated with Nocardiosis *Nocardia* infection: a case report

HE Qian¹, GUAN Qinzha², ZHU Gaofeng³, XU Wenghao², SHEN Wenjuan²,
ZHOU Kan², ZHANG Li², LI Zhi⁴, GUAN Fengyun⁴, GU Wei^{1△}

(1. Clinical Medicine Branch of Infectious Diseases of Yunnan Province/Key Laboratory of Infectious Diseases of Education Department of Yunnan Province/Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China; 3. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 4. Department of Radiology, the First People's Hospital of Xiaogan, Xiaogan, Hubei 432000, China)

[Abstract] Nocardia is a rare opportunistic pathogen. The number of reported cases of infections caused by this bacterium is increasing, associated with the rising prevalence of organ transplantation, cancer, as well as improvements in clinical diagnostics and laboratory techniques. However, pulmonary infections caused by Nocardia Darsonwierii are rarely reported. Lung cancer combined with Nocardia Darsonwierii pulmonary infection is even more uncommon. Due to its nonspecific clinical manifestations and imaging features, and the difficulty in culturing the bacterium, such infections are prone to being overlooked or misdiagnosed, and the prognosis for affected patients is often poor. The First Affiliated Hospital of Dali University treated a patient with lung cancer and a concurrent Nocardia Darsonwierii pulmonary infection. The patient's condition improved following chemotherapy combined with antimicrobial treatment using sulfamethoxazole/trimethoprim and moxifloxacin. A review of relevant literature was conducted to enhance clinical awareness of this condition.

[Key words] Lung tumor; Nocardia Darsonwierii; Infection; Case report

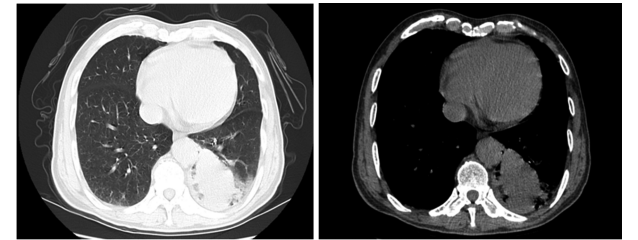
近年来,基于 16S rRNA 基因测序分析和宏基因组二代测序(mNGS)的发展,越来越多的拟诺卡菌分型株被检出,其中引起人类感染致病菌的主要包括达松威尔拟诺卡菌^[1]。大理大学第一附属医院收治 1 例肺癌合并达松威尔拟诺卡菌肺部感染患者,通过化疗联合磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、莫西沙星抗感染治疗后病情好转,复习既往相关文献,以期提高临床医生

对该病的认识。

1 临床资料

患者,男,65 岁,农民。因咳嗽、咳痰 1 年余于 2023 年 6 月 2 日入住大理大学第一附属医院。患者入院 1 年前无明显诱因出现咳嗽、咳痰,呈阵发性咳嗽,咳黄色浓痰,不易咳出,咳嗽剧烈时感到前胸壁针刺样疼痛,休息后稍缓解,时有胸闷、气促等,活动后

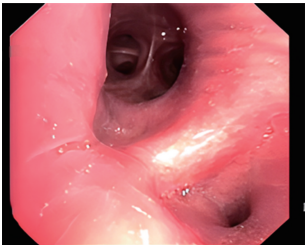
及气候变化时加重,无发热、乏力、夜间盗汗、胸痛、咯血、呼吸困难、头晕、头痛、喘憋、腹泻、腹痛等。遂行胸部 CT(2023 年 6 月 2 日)检查提示左肺下叶高密度影、散在炎症,左侧少量胸腔积液;右肺散在炎症伴支气管扩张、肺气肿征象。见图 1。患者既往有慢性支气管炎、肺气肿病史,否认其他特殊病史,个人史无特殊。入院查体:体温 36.2℃,脉搏 103 次/分,呼吸 15 次/分,血压 125/78 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚,对答切题;双下肢胫前轻度水肿;双肺呼吸音稍粗,左下肺可闻及湿性啰音,未闻及胸膜摩擦音、哮鸣音等;心、腹查体均未见异常。辅助检查(2023 年 6 月 3 日)血常规:白细胞 $2.57\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比 1.89%,血小板计数 $242\times 10^9\text{ L}^{-1}$,降钙素原 0.142 ng/mL。白细胞介素-6(IL-6)、血沉、结核感染 T 淋巴细胞检测均未见异常。B 型钠尿肽 117.00 pg/mL,D-二聚体 2 070.00 ng/mL,癌胚抗原 412.40 ng/mL。痰涂片革兰阳性球菌++;革兰阴性杆菌少量;未检出真菌孢子、抗酸杆菌等。支气管镜:左下叶背段支气管狭窄,狭窄约 70%。见图 2。细胞病理学诊断:(左肺下叶背段钳夹物)送检少许支气管组织,管壁充血、水肿,其间散在少许淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞浸润。(肺泡灌洗液)炎症背景见少许鳞状上皮,未见异型细胞。(纤维支气管镜刷片)查见异型细胞,高度怀疑为腺癌细胞。见图 3。肺泡灌洗液 mNGS:达松威尔拟诺卡菌 85 条(覆盖到基因组上的总长度为 5 347 bp,覆盖度为 0.080 5%,平均深度为 1.03X)。临床诊断:(1)肺恶性肿瘤;(2)肺达松威尔拟诺卡菌病;(3)左下叶支气管狭窄。患者有咳嗽、咳痰,咳嗽时感前胸壁针刺样疼痛,双下肺散在炎症,左肺下叶高密度影,不能排除肺结核,完善病理检查未检测出结核分枝杆菌,结核感染 T 淋巴细胞检测阴性,暂不考虑结核感染。纤维支气管镜刷片细胞病理学见异型细胞,高度怀疑为腺癌细胞,肺泡灌洗液经 mNGS 检测出达松威尔拟诺卡菌,肺恶性肿瘤、肺达松威尔拟诺卡菌病确诊。



注:胸部 CT 可见左肺下叶高密度影、散在炎症,左侧少量胸腔积液。
图 1 2023 年 6 月 2 日胸部 CT 检查

入院后经验性给予头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗,上述症状未见缓解,待 mNGS 检测出达松威尔拟诺卡菌后改用磺胺甲恶唑/甲氧苄啶联合莫西沙星抗感染同时给予化疗,出院后改口服复方磺胺甲恶唑(每次 2 片,每天 3 次),2023 年 6 月 10 日复查胸部 CT

显示左肺下叶占位较治疗前缩小,左侧少量胸腔积液较治疗前吸收;右肺散在炎症伴支气管扩张、肺气肿征象。见图 4。临床症状明显缓解,抗感染治疗和化疗有效,随访半年患者咳嗽、咳痰等明显缓解。



注:左下叶背段支气管狭窄。
图 2 支气管镜检查结果

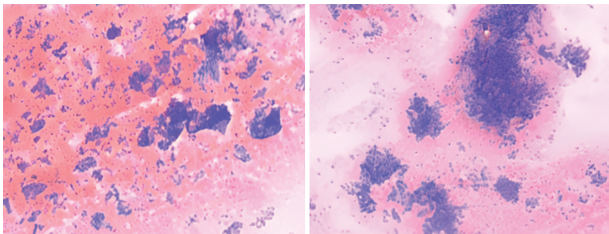
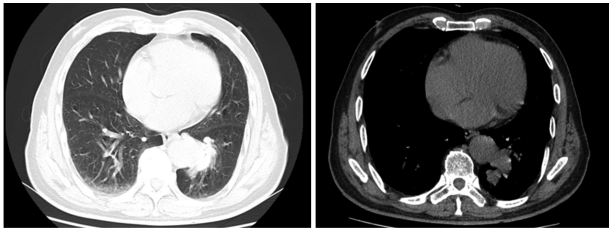


图 3 纤维支气管镜刷片细胞病理学检测(苏木精-伊红染色,40×)



注:胸部 CT 可见左肺下叶肿块较治疗前缩小;胸腔积液、炎症较治疗前吸收。
图 4 2023 年 6 月 10 日胸部 CT 检查

2 讨 论

拟诺卡菌属放线菌纲、链孢囊菌目、拟诺卡菌科的模式菌属^[2],形态上与放线菌属、诺卡菌属相似,是一种革兰阳性、非抗酸、过氧化氢酶阳性的需氧放线菌,能产生类似真菌的营养菌丝体和气生菌丝,主要存在高盐碱性的陆地和水生场所,其毒株主要流行于热带地区,属非人体正常菌群,是一种机会致病菌^[3-5]。达松威尔拟诺卡菌为拟诺卡菌属的模式种,菌株 IMRU 509T(DSM 43111、ATCC 23218、JCM 7437)为模式菌株^[6]。在目前已知的拟诺卡菌属中达松威尔拟诺卡菌是引起人类感染的主要病原体,主要通过呼吸道、皮肤软组织等途径进入人体,可引起肺部、皮肤、中枢神经系统感染,甚至通过血液播散至全身,累及肾脏和脑部等器官^[6-7]。诺卡菌致病性主要与细胞壁的组成、毒素的产生及抗吞噬作用有关,其主要致病力是抗吞噬作用,通过索状因子抑制吞噬小体和溶酶体的整合,从而使巨噬细胞溶酶、溶酶体的酶活性降低^[8-9];此外,其还可中和吞噬小体的酸化,产生超氧化物歧化酶抵抗氧化杀伤,以及诱导宿主细胞凋

亡^[10]。有研究表明,诺卡菌代谢产物具有细胞毒性、免疫抑制作用和金属螯合性能等,也在其致病中具有一定作用^[11],而达松威尔拟诺卡菌具有多种代谢途径,形成的代谢产物对不同类型癌细胞株具有潜在的细胞毒活性^[5]。

拟诺卡菌感染后临床症状缺乏特异性,常规实验室检查诊断往往较困难,根据其感染部位可送检支气管冲洗液、肺泡灌洗液、口痰、脓肿、伤口引流液、脑脊液、脑组织等标本进行分子生物学检测,如聚合酶链反应、16S rRNA 基因测序等。

查阅国内外文献,达松威尔拟诺卡菌多来自环境样本,但在皮肤感染、播散性感染、肺部感染及鼻(前庭炎)感染中也少有文献报道^[12],其感染大多数均有潜在危险因素,包括类风湿脊柱炎^[12]、慢性阻塞性肺疾病^[13]、糖尿病^[14]、皮肤破损^[6,15-16]等。已知达松威尔拟诺卡菌引起的皮肤感染是通过创伤从土壤或有机物中的有机体获得的^[15,17]。本例患者有慢性支气管炎、肺气肿病史,鉴于其职业为农民,长年进行农作接触土壤,达松威尔拟诺卡菌可能通过环境暴露或呼吸道吸入等途径,促进了该菌在肺部定植和感染。

达松威尔拟诺卡菌药敏模式尚未完全确定,国内外研究表明,大部分拟诺卡菌对磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、利奈唑胺、左氧氟沙星、环丙沙星、阿米卡星、米诺环素敏感^[6],临床多推荐应用磺胺甲恶唑/甲氧苄啶作为拟诺卡菌感染治疗的一线药物,头孢菌素类药物在其治疗中可能无益^[6,14]。

综上所述,达松威尔拟诺卡菌临床表现、影像学缺乏特异性,其鉴定的“金标准”为 16S rRNA 基因测序。利用分子生物学技术准确鉴定分型菌株并行药敏试验,依据药敏试验结果及时调整抗菌药物用药方案可有效避免漏诊、误诊,提高诊疗水平。早诊断、积极抗生素治疗是改善患者预后的关键。

参考文献

[1] 李文均,张永光. 拟诺卡氏菌属放线菌研究进展[J]. 微生物学通报,2016,43(5):1123-1135.

[2] 翟晓旭,刘迪,隋丽英,等. 藏北高原盐湖放线菌 *Nocardiosis* sp. N85 的活性次级代谢产物研究[J]. 中国抗生素杂志,2023,48(5):507-517.

[3] MEYER J. *Nocardiosis*, a new genus of the order actinomycetales [J]. *Int J Syst bacteriol*, 1976;26(4):487-493.

[4] BENNUR T, KUMAR A R, ZINJARDE S, et al. *Nocardiosis* species: Incidence, ecological roles and adaptations[J]. *Microbiol Res*, 2015, 174:33-47.

[5] BHAIRAMKAR S, KADAM P, ANJULAL H, et al. Comprehensive updates on the biological fea-

tures and metabolic potential of the versatile extremophilic actinomycete *Nocardiosis dassonvillei* [J]. *Res Microbiol*, 2024, 175(4):104171.

[6] 林志强,刘江福,朱焱,等. 拟诺卡菌感染 1 例并文献复习[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(1):46-50.

[7] 张晓杰,潘妍婷,范磊,等. 播散性拟诺卡菌病 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5):607-608.

[8] DAVIS-SCIBIENSKI C, BEAMAN B L. Interaction of *nocardia asteroides* with rabbit alveolar macrophages: Effect of growth phase and viability on phagosome-lysosome fusion [J]. *Infect Immun*, 1980, 29(1):24-29.

[9] TREVINO-VILLARREAL J H, VERA-CABRERA L, VALERO-GUILLÉN P L, et al. *Nocardia brasiliensis* cell wall lipids modulate macrophage and dendritic responses that favor development of experimental actinomycetoma in BALB/c mice [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(10):3587-3601.

[10] BEAMAN B L, BLACK C M, DOUGHTY F, et al. Role of superoxide dismutase and catalase as determinants of pathogenicity of *Nocardia asteroides*: Importance in resistance to microbicidal activities of human polymorphonuclear neutrophils [J]. *Infect Immun*, 1985, 47(1):135-141.

[11] ENGELBRECHT A, SAAD H, GROSS H, et al. Natural products from *nocardia* and their role in pathogenicity [J]. *Microb Physiol*, 2021, 31(3):217-232.

[12] BEAU F, BOLLET C, COTON T, et al. Molecular identification of a *Nocardiosis dassonvillei* blood isolate [J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(10):3366-3368.

[13] SCUSSEL R, LOTTE R, GILLON J, et al. Fatal pulmonary infection related to *Nocardiosis dassonvillei* in a patient with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *New Microbes New Infect*, 2020, 35:100654.

[14] SHIVAPRAKASH M R, SUMANGALA B, PRASANNA H, et al. Nasal vestibulitis due to *Nocardiosis dassonvillei* in a diabetic patient [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61 (Pt8): 1168-1173.

(下转第 2947 页)