

论 著

(临床研究)

基于宏基因组二代测序诊断的肺诺卡菌病临床分析

周丽娟, 邱玉英, 曹孟淑, 张英为, 代静泓, 黄 妹, 曹 敏, 张之烽, 肖永龙, 李 燕

【摘要】 目的 为临床医师诊治肺诺卡菌病提供参考,并探讨宏基因组二代测序技术(mNGS)对肺诺卡菌病的临床诊断价值。**方法** 对 2017 年 1 月至 2022 年 10 月南京大学医学院附属鼓楼医院通过 mNGS 检测诊断的 13 例肺诺卡菌患者进行回顾性分析,并进行相关文献复习。**结果** 13 例患者中,男 9 例,女 4 例,年龄 35~79 岁,平均(57±10)岁;10 例伴有基础疾病,4 例使用激素或免疫抑制剂。临床表现主要为咳嗽、咳痰、发热、气喘、咯血、消瘦等。胸部 CT 表现为结节、肺实变、胸膜增厚、空洞、肿块、胸腔积液、支气管扩张、纵隔及腋窝淋巴结肿大、磨玻璃影。通过经支气管镜肺泡灌洗液行 mNGS 检测确诊 9 例,经支气管镜肺活检组织行 mNGS 检测确诊 1 例,经皮肺穿刺活检组织行 mNGS 检测确诊 3 例,标本均未培养出诺卡菌。入院至确诊中位时间为 8 d(3.50~15.00 d)。治疗药物以复方磺胺甲噁唑为主,分别联合利奈唑胺、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星等抗菌药物。11 例随访病情好转,1 例随访无好转,3 个月后确诊为肺癌,1 例自动出院,未继续治疗。**结论** 肺诺卡菌病的临床表现及影像学无明显特异性,容易漏诊、误诊。肺诺卡菌感染可能合并其他潜在病因,需密切随访以免漏诊。相较于传统细菌培养法,mNGS 对于肺诺卡菌病是一种敏感高效的诊断方法,有很好的应用前景。

【关键词】 诺卡菌;肺诺卡菌病;宏基因组二代测序**【中图分类号】** R519.1**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2023)02-0122-07**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.02.003

Clinical analysis of pulmonary nocardiosis diagnosed by metagenomic next-generation sequencing

ZHOU Lijuan¹, QIU Yuying¹, CAO Mengshu¹, ZHANG Yingwei¹, DAI Jinghong¹, HUANG Mei¹, CAO Min¹, ZHANG Zhifeng², XIAO Yonglong¹, LI Yan¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2. Department of Clinical Laboratory, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To provide reference for clinicians in the diagnosis and treatment of pulmonary nocardiosis, and to investigate the clinical diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in pulmonary nocardiosis. **Methods** From January 2017 to October 2022, thirteen patients with pulmonary nocardiosis diagnosed by mNGS detection in Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University were retrospectively analyzed, and review relevant literature. **Results** Among thirteen patients with pulmonary nocardiosis, there were nine males and four females, aged 35-79 years old, with an average of (57±10) years old. Ten patients had comorbidities, four patients were treated with hormone or immunosuppressant. The main clinical manifestations were cough, expectoration, fever, asthma, hemoptysis and emaciation. The manifestations of chest CT scans included nodules, consolidation, pleural thickening, cavity, masses, pleural effusion, bronchiectasis, mediastinal and axillary lymph node enlargement and ground glass opacity. Nine cases were confirmed by mNGS using bronchoalveolar lavage fluid, one case was confirmed by

mNGS using tissue acquired by transbronchial lung biopsy and three cases were confirmed by mNGS using tissues acquired by CT guided percutaneous lung biopsy, nocardia was not cultured in all samples. The median time from admission to diagnosis was 8 days (3.50-15.00 days). The therapeutic drugs were mainly compound sulfamethoxazole combined with linezolid, amikacin, imipenem, meropenem, moxi-

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20221168);南京市卫生科技发展专项资金医药卫生科研课题(YKK22084)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科(周丽娟、邱玉英、曹孟淑、张英为、代静泓、黄 妹、曹 敏、肖永龙、李 燕),检验科(张之烽)

通信作者:李 燕, E-mail: yanli_med@nju.edu.cn

floxacin and other antibacterial drugs. Eleven patients were followed up for improvement, one patient was not improved and was diagnosed with lung cancer after three months of follow-up, one patient was discharged automatically without continuing treatment. **Conclusion** The clinical manifestations and CT imaging features of pulmonary nocardiosis are nonspecific and easy to be missed and misdiagnosed. Pulmonary nocardiosis may be associated with other potential causes, so close follow-up is needed to avoid missed diagnosis. Compared to the traditional bacterial culture method, mNGS is a sensitive and efficient diagnostic method for pulmonary nocardiosis, which has a promising application prospect.

[Key words] nocardia; pulmonary nocardiosis; metagenomic next-generation sequencing

0 引言

肺诺卡菌病(pulmonary nocardiosis)是由诺卡菌感染引起的一种少见的肺部化脓性或肉芽肿性疾病,可局限性或播散性发病,主要表现为亚急性或慢性病程,临床表现和影像学常不典型,传统诊断方法主要通过标本培养出诺卡菌,培养时间长,且阳性率不高,容易漏诊而延误治疗,病死率高^[1]。宏基因组二代测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)是一种直接对临床样本中的核酸进行高通量测序的技术,可快速、客观地检测多种标本中的病原微生物,对于感染性疾病是一种高效的诊断方法^[2]。mNGS 在肺诺卡菌病的临床诊断中已有应用,但国内文献尚未见 mNGS 在肺诺卡菌病诊断方面的系统性病例分析报道,本文为目前国内报道病例数最多的通过 mNGS 确诊肺诺卡菌病的研究。本研究对 2017 年 1 月至 2022 年 10 月南京大学医学院附属鼓楼医院通过 mNGS 检测诊断的 13 例肺诺卡菌病患者的临床资料、诊治过程及预后进行回顾性分析,并结合文献复习,总结其临床特点和诊治过程,以提高临床医师对该病的诊治认识并探讨 mNGS 对肺诺卡菌病的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 1 月至 2022 年 10 月南京大学医学院附属鼓楼医院通过 mNGS 检测诊断的 13 例肺诺卡菌病患者的临床资料。入选标准:具有肺诺卡菌病相关的临床表现及影像学特点,通过临床标本(经支气管镜肺泡灌洗液、经支气管镜肺活检或经皮肺穿刺活检获取的组织标本)行 mNGS 检测出诺卡菌,并且行针对性抗菌药物治疗的患者。排除标准:病例资料不完整的患者。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准(批准号:2021-CR001-01),所有患者均有知情同意书。

1.2 研究方法 收集肺诺卡菌病患者的基本临床资料,包括性别、年龄、合并基础疾病、激素或免疫抑制剂使用史、临床症状、实验室检查(血常规、C 反

应蛋白、降钙素原、外周血淋巴细胞亚群计数、痰培养、痰抗酸杆菌涂片、血结核感染 T 细胞检测等)、胸部 CT 影像学特征、入院至确诊时间、治疗及预后情况。总结肺诺卡菌病的临床发病特点,评估 mNGS 在肺诺卡菌病诊断中的价值。

1.3 文献检索 以“肺诺卡菌病”及“肺奴卡菌病”为检索词,在万方数据库及中国期刊全文数据库检索,共检索出相关文献 100 篇(检索时间为 2017 年 1 月至 2022 年 10 月,下同),以“肺诺卡菌病”或“肺奴卡菌病”加“二代测序”为检索词在以上数据库进行检索,检索出 6 篇相关文献;以“pulmonary nocardia”AND“next-generation sequencing”为检索词在 PubMed 数据库进行检索,共检出相关文献 16 篇。通过阅读文献排除临床资料不全、病例重复等,筛选出通过 mNGS 确诊的病例。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布的计量资料用中位数和四分位数[M(P₂₅~P₇₅)]表示;计数资料以例数和百分数表示。

2 结果

2.1 一般情况 13 例患者中,男 9 例,女 4 例,年龄 35~79 岁,平均(57 \pm 10)岁。10 例合并基础疾病,其中高血压 3 例,支气管扩张 2 例,糖尿病 2 例,肺结核 1 例,系统性红斑狼疮 1 例,间质性肺炎 1 例,肾病综合征 1 例,干燥综合征 1 例,肺结节术后机化性肺炎 1 例,前列腺癌 1 例,慢性乙肝 1 例。4 例使用激素或免疫抑制剂。

2.2 临床表现 13 例患者临床表现为咳嗽 11 例(84.6%),咳痰 10 例(76.9%),发热 5 例(38.5%),气喘 5 例(38.5%),咯血 4 例(30.8%),消瘦 3 例(23.1%)。

2.3 实验室检查 13 例患者外周血降钙素原均正常。其中 7 例外周血白细胞升高,10 例中性粒细胞升高,8 例 C 反应蛋白升高,8 例血沉升高,8 例血红蛋白降低,12 例血清白蛋白降低。11 例查外周血淋巴细胞亚群计数,其中 3 例 CD4/CD8 比值降低。12

例行血结核感染 T 细胞检测,1 例阳性。12 例行痰培养,均未培养出诺卡菌。11 例查痰抗酸杆菌涂片,均阴性。10 例行支气管镜检查,其中 9 例行肺泡灌洗液检查,灌洗液培养均未查见诺卡菌,1 例查见嗜麦芽窄食单胞菌;2 例肺泡灌洗液半乳甘露聚糖抗原 (galactomannan, GM) 试验阳性,1 例肺泡灌洗液结核杆菌及利福平耐药测定 (XPERT) 阳性,肺泡灌洗液细胞分类以中性粒细胞、淋巴细胞为主。见表 1。

表 1 肺诺卡菌病 13 例患者实验室检查结果[n(%)]

实验室检查	数值	实验室检查	数值
血白细胞升高	7(53.8)	痰培养结果 ^a	
中性粒细胞升高	10(76.9)	肺炎克雷伯杆菌	2(16.7)
C 反应蛋白升高	8(61.5)	布氏柠檬酸杆菌	1(8.3)
血沉升高	8(61.5)	嗜麦芽窄食单胞菌	1(8.3)
降钙素原升高	0(0)	鲍曼不动杆菌合并铜绿假单胞菌	1(8.3)
血红蛋白降低 (<120g/L)	8(61.5)	热带念珠菌合并光滑念珠菌及酵母样真菌	1(8.3)
血清白蛋白降低 (<40g/L)	12(92.3)	肺泡灌洗液培养 ^d	
外周血淋巴细胞亚群计数 ^a		嗜麦芽窄食单胞菌	1(11.1)
CD4/CD8 比值降低	3(27.2)	肺泡灌洗液 GM 试验阳性 ^e	2(22.2)
血结核感染 T 细胞检测阳性 ^b	1(8.3)	肺泡灌洗液 XPERT 测定阳性 ^f	1(11.1)

a 表示检测病例数为 11 例;b、c 为 12 例;d、e、f 为 9 例

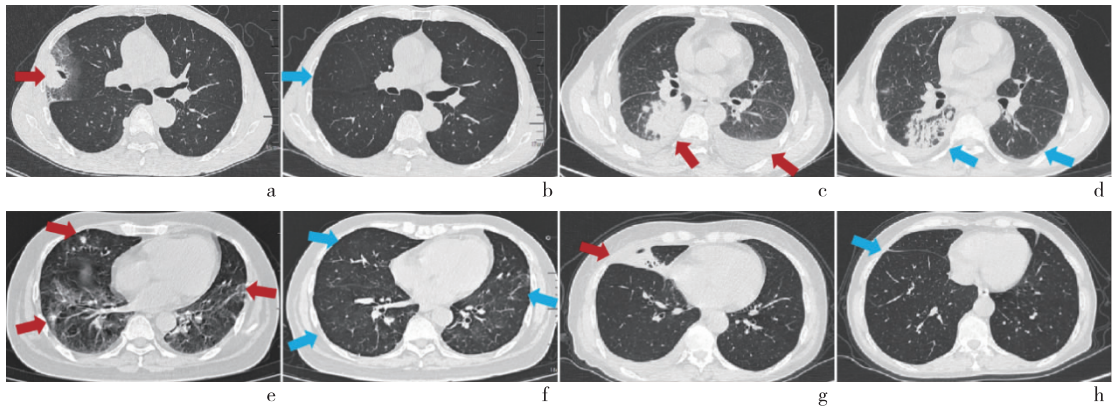
2.4 胸部影像学特征 13 例患者均行胸部 CT 检查,表现为结节 9 例 (69.2%),肺实变 6 例 (46.2%),胸膜增厚 6 例 (46.2%),空洞 4 例 (30.8%),肿块 3 例 (23.1%),胸腔积液 3 例 (23.1%),支气管扩张 2 例 (15.4%),纵隔及腋窝淋巴结肿大 2 例 (15.4%),磨玻璃影 1 例 (7.7%)。

2.5 诺卡菌确诊方法及病原学结果 13 例患者均行支气管镜 (10 例) 或 CT 引导下经皮肺穿刺活检 (3 例),9 例采用经支气管镜肺泡灌洗液、1 例采用经支气管镜肺活检组织、3 例采用经皮肺穿刺组织行 mNGS 检测出诺卡菌而确诊肺诺卡菌感染。4 例

患者在确诊前临床疑诊诺卡菌感染行标本弱抗酸染色 (3 例经支气管镜肺泡灌洗液涂片、1 例为肺穿刺组织涂片),结果均阴性。13 例从入院到明确诊断时间为 2~36 d,中位时间 8 d (3.50~15.00 d)。经鉴定 5 例为脓肿诺卡菌,4 例为皮疽诺卡菌、其中 1 例合并熊本诺卡菌,3 例为盖尔森基兴诺卡菌,1 例为肉色诺卡菌。

2.6 治疗及预后情况 确诊诺卡菌感染后,12 例接受以复方磺胺甲噁唑 (TMP-SMX) 为主的联合抗感染治疗,联合用药包括利奈唑胺、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星、左氧氟沙星、头孢曲松、克拉霉素、克林霉素、替考拉宁。随访 11 例好转,见图 1。其中,1 例经支气管镜检查同时确诊肺结核,正规抗结核治疗联合复方磺胺甲噁唑口服,2 个月后复查胸部 CT 好转;1 例有支气管扩张病史,入院后肺泡灌洗液 GM 试验阳性,考虑合并曲霉菌感染,同时用伏立康唑抗真菌治疗,4 个月后复查胸部 CT 改善;1 例应用复方磺胺甲噁唑出现肝功能损害,改为利奈唑胺治疗亦有效。1 例出院后继续服用复方磺胺甲噁唑 3 个月,复查胸部 CT 好转不明显,再次入院行支气管镜检查确诊肺癌。

2.7 文献复习结果 数据库文献检索后最终筛选出 13 例通过 mNGS 确诊的病例,见表 2。其中,男 11 例,女 2 例,年龄 41~72 岁,平均 (59±10) 岁。mNGS 检测的标本来源包括肺泡灌洗液、肺穿刺组织、脑脊液、痰、血,其中肺泡灌洗液为主要标本来源 (13 例中 9 例通过肺泡灌洗液明确),与本研究病例类似。诺卡菌菌种包括皮疽诺卡菌、脓肿诺卡菌、豚鼠耳炎诺卡菌、天美诺卡菌、肺炎诺卡菌、新星诺卡菌、亚洲诺卡菌、少食诺卡菌、赭烯诺卡菌、巴西诺卡菌。送 mNGS 检测标本同时进行培养,培养出烟曲霉菌 2 例,仅 1 例培养出诺卡菌,其余均为阴性,本研究病例通过传统培养方式无 1 例诺卡菌阳性。药物治疗以复方磺胺甲噁唑为主,绝大部分采用联合治疗,联合用药有利奈唑胺、亚胺培南、阿米卡星、莫西沙星、哌拉西林、头孢曲松等,与本研究结果类似。10 例患者预后较好,2 例死亡,1 例自动出院,预后不详。



红色箭头表示治疗前,蓝色箭头表示治疗后
a:病例 1 右肺斑片磨玻璃影,局部实变伴空洞形成,两肺小结节;b:病例 1 治疗 6 个月,病变基本吸收。c:病例 2 右肺下叶肿块伴阻塞性肺炎,右肺多发结节,双侧胸腔积液;d:病例 2 治疗 6 个月病变有所吸收。e:病例 3 两肺多发片絮、斑片及结节影;f:病例 3 治疗 2 个月病变有所吸收。g:病例 4 右肺局部实变;h:病例 4 治疗 2 个月病变基本好转

图 1 肺诺卡菌病部分患者治疗前后胸部 CT 表现

表 2 文献复习通过 mNGS 诊断的肺诺卡菌病案例

文献来源	性别	年龄 (岁)	mNGS 检测 标本来源	诺卡菌菌种	标本培养	确诊后药物 治疗方案	转归
章辉等 ^[3]	男	63	肺泡灌洗液	皮疽诺卡菌	诺卡菌	TMP-SMX+ 利奈唑胺	好转
刘美红等 ^[4]	男	63	肺泡灌洗液	脓肿诺卡菌	阴性	TMP-SMX+亚胺培南+ 利奈唑胺	好转
王传海等 ^[5]	女	50	肺泡灌洗液	脓肿诺卡菌	烟曲霉菌	TMP-SMX+伏立康唑	好转
伍春霞等 ^[6]	男	51	肺泡灌洗液	皮疽诺卡菌	阴性	TMP-SMX+莫西沙星	好转
周磊等 ^[7]	男	70	痰	豚鼠耳炎诺卡菌	阴性	TMP-SMX+利奈唑胺+ 哌拉西林	好转
沈轶等 ^[8]	男	72	肺泡灌洗液	豚鼠耳炎诺卡菌	阴性	TMP-SMX+阿米卡星	好转
安袁笑雪等 ^[9]	女	43	肺泡灌洗液	肺炎诺卡菌、天美 诺卡菌	阴性	TMP-SMX+利奈唑胺+ 亚胺培南	好转
李维等 ^[10]	男	52	脑脊液	皮疽诺卡菌	阴性	无	死亡
Yan 等 ^[11]	男	57	肺泡灌洗液、肺穿刺 组织	新星诺卡菌	烟曲霉菌	TMP-SMX+亚胺培南	好转
Chen 等 ^[12]	男	66	脑脊液	亚洲诺卡菌	阴性	TMP-SMX+头孢曲松	好转
Luu 等 ^[13]	男	70	血液	少食诺卡菌	阴性	TMP-SMX	死亡
Peng 等 ^[14]	男	70	肺泡灌洗液	赭烯诺卡菌	阴性	TMP-SMX	好转
Hou 等 ^[15]	男	41	肺泡灌洗液	巴西诺卡菌	阴性	TMP-SMX+利奈唑胺	自动出院

3 讨 论

诺卡菌是一种需氧革兰阳性分枝棒状杆菌,属放线菌属,具有弱抗酸性,普遍存在于土壤、空气、水和腐烂植物中,可通过吸入呼吸道或侵入皮肤创口引起感染,为条件致病菌。肺诺卡菌病是一种罕见病,多发生于有免疫功能缺陷及有肺部基础疾病的人群,随着激素及免疫抑制剂的使用增加及诊断方法的发展,肺诺卡菌病的发病率呈上升趋势^[16]。

而一些研究发现免疫功能正常及无基础疾病的人群也有发病^[17]。本研究中,男性多于女性,4 例有基础疾病,包括慢性基础肺病、结缔组织病、肿瘤等,长期使用激素或免疫抑制剂占 30.8%,其他 3 例(23.1%)未见明确免疫功能低下表现,提示免疫功能缺陷人群更易感染诺卡菌,但在免疫功能正常人群中亦不能忽视感染可能。

肺诺卡菌病的临床表现无特异性,难以早期诊断。临床症状可有咳嗽、咳痰、胸痛、气喘,偶有

咯血,可伴有发热、消瘦、全身不适。累及胸膜可发生胸膜增厚、胸腔积液或脓胸,窦道可以穿透胸壁,也可以拓展至腹腔脏器,引起血源性播散^[18]。本研究中患者临床表现主要为咳嗽(84.6%)、咳痰(76.9%)、发热(38.5%),尚可见气喘(38.5%)、咯血(30.8%)、消瘦(23.1%)。这些症状与其他类型肺部感染的症状类似,因此仅根据临床表现很难诊断该病。

肺诺卡菌病的影像表现不典型。据报道显示,常表现为肿块、结节、肺实变及空洞、支气管扩张、磨玻璃影、胸腔积液、胸膜增厚等,可有实变范围大、空洞出现早,多为胸膜下非偏心性空洞以及散在分布磨玻璃影等特征^[19]。患者基础肺部情况也会影响胸部 CT 表现,免疫抑制患者多表现为结节影、实变伴空洞,而免疫功能正常患者则多表现为支气管扩张和磨玻璃改变^[20]。本研究中患者胸部 CT 表现为结节、肺实变、胸膜增厚、空洞、肿块、胸腔积液、支气管扩张、纵隔及腋窝淋巴结肿大、磨玻璃影。这些影像表现容易被误诊为普通细菌感染、肺结核、肺癌、肺曲霉菌病、肺脓肿等。肺诺卡菌病组织病理学表现可见化脓性肉芽肿性炎症,可见中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、多核巨细胞及浆细胞浸润,需与结节病、结核、坏死性肉芽肿性血管炎等鉴别^[21]。

诺卡菌对培养基要求较高,生长缓慢,在沙氏培养基上需 5~7 d 才可形成肉眼可见的菌落,在血平板培养基上至少需 3~4 d,有时需 4~6 周^[22]。既往肺诺卡菌病确诊的唯一方法是从组织或体液分泌物中培养出诺卡菌,但培养的阳性率低,周期长,容易误诊或漏诊。

近年来 mNGS 逐渐成为感染性疾病很有前景的临床诊断工具。对比传统培养法,mNGS 有以下优势:①mNGS 能够快速对临床样本中的核苷酸序列进行高通量测序和生物信息处理,直接检测样本中所有病原微生物的核酸及表达丰度、并进行比对,列出样本中可能的病原体^[23],一般 2~3 d 可出结果,极大地缩短了诊断时间,对于早期诊断有显著的优势。②mNGS 具有更高的敏感性,病原检出更全面,而传统培养法通常只能检测到一种优势病原体,其他合并感染的病原体可能被抑制而无法检出^[24]。③有研究^[25]发现 mNGS 对于免疫功能低下患者感染的病原体诊断具有重要的参考价值,在

病毒和细菌检测方面 mNGS 检出阳性率明显高于传统培养法,同时比传统培养法具有更高的阴性预测值,并且抗菌药物使用对 mNGS 的影响小于传统培养法。肺诺卡菌病 mNGS 检测的标本来源可选用痰液、肺泡灌洗液、肺活检组织、胸腔积液等。本研究中 11 例患者入院行常规痰培养均未培养出诺卡菌,后续通过 mNGS 很快确诊并治疗,提示 mNGS 能够缩短诊断时间,同时进行诺卡菌分型有利于及时进行针对性治疗,改善预后。本研究中 mNGS 检测样本亦同时送本院微生物室进行细菌培养,均未培养出诺卡菌,文献复习病例中仅 1 例培养出诺卡菌,培养困难可能由于培养条件严格及诺卡菌生长缓慢,并且患者之前都接受过抗生素治疗,这也会降低检出率,表明与传统培养法相比,mNGS 对于诺卡菌检测更灵敏、阳性率大大提高。本研究中 4 例患者在确诊前已临床考虑诺卡菌感染而行标本弱抗酸染色(3 例经支气管镜肺泡灌洗液涂片、1 例肺穿刺组织涂片),结果均为阴性,患者最后通过标本 mNGS 检测得以明确。1 例肺泡灌洗液 XPERT 检测阳性,但 mNGS 未查见结核分枝杆菌,提示 mNGS 对于结核杆菌等胞内菌的检测效能可能较低,对结核杆菌诊断的灵敏度低于 PCR。

及时送检标本行 mNGS 检测是这些患者快速明确病原体的关键,为后续针对性治疗赢得了时机。mNGS 技术的发展有助于快速诊断肺诺卡菌病、尽早开始恰当的抗生素治疗从而提高治愈率,还可以通过基因测序对诺卡菌分型、进行耐药性预测、开展相关的流行病学研究、为进一步研究常见诺卡菌感染及其在肺部感染中的作用提供数据,甚至可能发现新的致病性诺卡菌。

但 mNGS 的高敏感性也为临床判断致病菌带来困难。由于技术层面不统一,难以形成统一量化的判定标准,一些检测机构不作致病微生物结果判定,仅尽可能提供详细检测结果列表,需要由经验丰富的临床医师根据标本类型、排除背景菌、结合患者临床特征、传统病原学报告、血清学报告和影像学特征等辅助检查,判定背景、定植还是致病菌^[26]。此外,mNGS 还存在检测技术要求高、仪器设备昂贵等问题,难以普及。mNGS 目前尚不能替代传统方法成为诊断肺诺卡菌病的金标准,但可作为有效补充方法。

诺卡菌不是人体的正常菌群,故无菌条件下

获得的标本培养出诺卡菌,即可得出诊断。但 Fujita 等^[27]发现慢性肺病患者呼吸道分泌物培养出诺卡菌也可能为定植、一过性感染或污染。本研究中 1 例同期查出罹患肺结核,同时抗结核和抗诺卡菌治疗,症状好转,复查胸部 CT 病变改善。该患者查出的诺卡菌是致病菌还是定植菌尚难以判读,需继续随访。1 例有支气管扩张病史,行 mNGS 检测出诺卡菌,经支气管镜肺泡灌洗液 GM 试验阳性,口服复方磺胺甲噁唑联合伏立康唑抗感染,4 个月后复查胸部 CT 较前改善。该患者诺卡菌感染可能与支气管扩张导致肺部结构破坏引起肺部局部免疫功能受损有关,同时诺卡菌感染加重对支气管的破坏,但仍不能排除诺卡菌为定植菌,需密切随访。1 例胸部 CT 表现为肿块、结节,第一次行肺穿刺活检未找到肿瘤依据,肺活检组织送检 mNGS 检测出诺卡菌,检出序列数 2530,当时考虑诺卡菌感染,口服复方磺胺甲噁唑 3 个月,期间复查 2 次胸部 CT 无明显改善,再次入院行肺穿刺活检提示肺腺癌。该病例提示诊断肺诺卡菌病需要结合病史、影像学特点并充分排除其他潜在病因。诺卡菌可以定植在下气道,检测出诺卡菌并不意味着一定是活动性感染。结合诊治经过,考虑肺癌才是该患者的根本病因,该患者 mNGS 检出诺卡菌序列较高,考虑在肺癌基础上合并诺卡菌定植。针对诺卡菌定植,如果不是免疫缺陷人群,可以不需要特殊治疗。1 例胸部 CT 表现为肺部肿块、结节、胸腔积液、纵隔及腋窝淋巴结肿大,先后在当地医院、我院总计行 3 次支气管镜、2 次经皮肺穿刺活检,充分排除恶性肿瘤后才最终考虑肺诺卡菌病诊断基本成立。肺诺卡菌病的临床及影像学无特异性表现,影像学表现为肿块时,需注意与恶性疾病鉴别,在结合病史、实验室检查、影像学 and 常规培养仍不能明确诊断时,运用 mNGS 技术能快速鉴别出可能病因,及时针对性治疗,但治疗过程中需要严密随访,当疗效不佳时,应及时审视是否有其他潜在病因,反复确认,谨防误诊和漏诊。

对于肺诺卡菌病的治疗,桑德福《热病:抗微生物治疗指南》指出,首选磺胺甲噁唑/甲氧苄啶 15 mg/(kg·d),口服或静脉注射,分 2~4 次,联合亚胺培南 500 mg, q6h 静脉注射 3~4 周,维持以磺胺甲噁唑/甲氧苄啶 10 mg/(kg·d),口服,分 2~4 次, 3~6 月^[28]。本研究中患者确诊肺诺卡菌病后,

主要给予以复方磺胺甲噁唑为主的联合抗感染治疗,联合药物包括利奈唑胺、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星、左氧氟沙星、头孢曲松、克拉霉素、克林霉素、替考拉宁。11 例患者取得良好的效果,临床症状减轻,胸部 CT 好转,其中 1 例口服复方磺胺甲噁唑 1 个半月后出现肝功能损害停药。因此在临床工作中,长期使用复方磺胺甲噁唑为主的治疗药物需要定期监测肝功能指标。肺诺卡菌病有复发风险,建议用药疗程要足够长。局限性感染者、免疫功能正常建议使用 3 个月,免疫抑制患者建议治疗 6 个月;而播散性感染者,若免疫功能正常建议治疗 6 个月,若免疫功能低下建议使用 12 个月,以达到根治,从而减少复发^[29]。

综上所述,肺诺卡菌病的临床表现及影像学无明显特异性,传统病原学培养阳性率低,容易漏诊和误诊。mNGS 对于诊断肺诺卡菌病更加快速、敏感、高效。对于临床考虑肺部感染、常规抗感染治疗效果不佳、影像学表现不典型以及多次病原学检查难以确诊的患者,应考虑肺诺卡菌病的可能,临床医师应尽早行 mNGS 检查以辅助诊断。

【参考文献】

- [1] Kandi V. Human Nocardia infections: a review of pulmonary nocardiosis[J]. *Cureus*, 2015, 7(8): e304. doi: 10.7759/cureus.304.
- [2] Wang S, Chen Y, Wang D, *et al.* The feasibility of metagenomic next-generation sequencing to identify pathogens causing tuberculous meningitis in cerebrospinal fluid[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:1993. doi: 10.3389/fmicb.2019.01993.
- [3] 章 辉,罗 嫚,王娇莉. 白塞病合并肺奴卡菌病一例报道并文献复习[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(11): 1046-1049.
- [4] 刘美红,贺环宇,李艳霞,等.宏基因组二代测序技术诊断快速进展肺奴卡菌病 1 例[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(12): 2149-2152.
- [5] 王传海,李 霜,张 建,等.肺奴卡菌病合并曲霉感染 2 例并文献复习[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(10): 1019-1025.
- [6] 伍春霞,陈亚娟. 肺泡蛋白沉积症合并肺诺卡菌病一例[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(6): 422-423.
- [7] 周 磊,李海峰,李 略. 豚鼠耳炎诺卡菌病一例报告[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(10): 1292-1293, 1304.
- [8] 沈 轶,张 海,李 锋,等.豚鼠耳炎诺卡菌肺炎一例并文献复习[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(12): 897-903.
- [9] 安袁笑雪,杜以明,田 甜,等.肺炎奴卡菌合并天美奴卡菌肺部感染 1 例报道并文献复习[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(3): 59-63, 70.

- [10] 李 维, 邹慧敏, 亚白柳, 等. 脑脊液二代测序诊断诺卡菌致多发脑脓肿 1 例[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(2): 106-108.
- [11] Yan H, Li Z, Xia H, *et al.* A case report on mixed pulmonary infection of *Nocardia nova*, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Aspergillus fumigatus* based on metagenomic next-generation sequencing[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 927338. doi: 10.3389/fpubh.2022.927338.
- [12] Chen YY, Xue XH. Coinfection of *Streptococcus suis* and *Nocardia asiatica* in the human central nervous system: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(18): 6283-6288.
- [13] Luu T, Khalid R, Rehman T, *et al.* Disseminated *Nocardia paucivorans* Infection Resembling Metastatic Disease in a Kidney Transplant Recipient[J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25365. doi: 10.7759/cureus.25365.
- [14] Peng Y, Dong X, Zhu Y, *et al.* A rare case of pulmonary nocardiosis comorbid with Sjogren's syndrome[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9): e23902. doi: 10.1002/jcla.23902.
- [15] Hou J, Cao J, Tan P, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, *Nocardia brasiliensis*, and *Mycobacterium tuberculosis* coinfection in a myasthenia gravis patient: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(1): e24245. doi: 10.1097/MD.0000000000002425.
- [16] Rawat D, Rajasurya V, Chakraborty RK, *et al.* Nocardiosis [M]//StatPearls [Internet]. Stat Pearls Publishing, 2021.
- [17] Zhong C, Huang P, Zhan Y, *et al.* Clinical Features of Pulmonary Nocardiosis in Patients with Different Underlying Diseases: A Case Series Study[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 1167-1174.
- [18] Lynch JP 3rd, Reid G, Clark NM. *Nocardia* spp.: A Rare Cause of Pneumonia Globally[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(4): 538-554.
- [19] Liu B, Zhang Y, Gong J, *et al.* CT findings of pulmonary nocardiosis: a report of 9 cases[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4785-4790.
- [20] Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, *et al.* Manifestations and outcomes of nocardia infections: comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients[J]. *Medicine*, 2018, 97(40): e12436. doi: 10.1097/MD.00000000000012436.
- [21] Chavez TT, Fraser SL, Kassop D, *et al.* Disseminated *Nocardia cyriacigeorgica* presenting as right lung abscess and skin nodule[J]. *Mil Med*, 2011, 176(5): 586-588.
- [22] 夏玉朝, 杨 莹, 班立芳, 等. 10 例奴卡菌感染病例的临床特点及治疗[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(5): 453-457.
- [23] Zhou H, Larkin PMK, Zhao D, *et al.* Clinical Impact of Metagenomic Next-Generation Sequencing of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis and Management of Pneumonia: A Multicenter Prospective Observational Study[J]. *J Mol Diagn*, 2021, 23(10): 1259-1268.
- [24] 张 彬, 张 弦, 赵 华, 等. 宏基因组学二代测序在不明原因发热患者病原体检测中的应用[J]. 交通医学, 2020, 34(2): 131-135.
- [25] Parize P, Muth E, Richaud C, *et al.* Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(8): 574. e1-574. e6.
- [26] Margalit I, Muhsen K, Ben Ari Y, *et al.* *Nocardia* colonization in contrast to nocardiosis: a comparison of patients' clinical characteristics[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(4): 759-763.
- [27] Fujita T, Ikari J, Watanabe A, *et al.* Clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(11): 738-743.
- [28] Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, 等. 热病: 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 新译第 48 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 42.
- [29] Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview [C]//Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2012, 87(4): 403-407.

(收稿日期: 2022-05-22; 修回日期: 2023-02-23)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镗烽)