

• 论 著 •

下呼吸道诺卡菌病诺卡菌菌种分布和耐药情况分析*

胡晏宁^{1,2}, 王利君³, 鲁炳怀^{1,2△}

1. 北京大学中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院临床微生物感染实验室, 北京 100029;
3. 清华大学临床医学院北京清华长庚医院检验科, 北京 102218

摘要:目的 收集中日友好医院 106 例诺卡菌病患者的 108 株非重复性诺卡菌, 并分析其菌种分布及抗菌药物敏感耐药情况。**方法** 通过基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱或 16S rRNA 靶向测序鉴定诺卡菌菌属, 采用微量肉汤稀释法测定诺卡菌对 15 种抗菌药物的敏感耐药情况, 总结 2 例同时感染 2 种诺卡菌的肺诺卡菌病患者和 3 例肺移植后肺诺卡菌病患者的临床特征。**结果** 在 108 株诺卡菌菌株中, 从痰液和支气管肺泡灌洗液分别分离出诺卡菌 67 株(62.0%)、32 株(29.6%)。皮疽诺卡菌(35.2%)、盖尔森基兴诺卡菌(32.4%)和脓肿诺卡菌(11.1%)是分离数居前三位的诺卡菌菌种。所有诺卡菌菌株均未对利奈唑胺耐药, 仅有 2.6% 的皮疽诺卡菌对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)耐药。**结论** 诺卡菌菌株对 TMP-SMZ 和利奈唑胺均高度敏感, 但不同诺卡菌菌种对抗菌药物的耐药性特征不同。

关键词:下呼吸道感染; 诺卡菌; 诺卡菌病; 肺移植; 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.006

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2023)12-1435-07

文献标志码:A

Distribution and drug resistance of Nocardia species in lower respiratory tract nocardiosis*

HU Yanning^{1,2}, WANG Lijun³, LU Binghui^{1,2△}

1. Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China;
2. Laboratory of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Abstract: Objective To collect 108 non-repetitive Nocardia strains from 106 patients with nocardiosis in China-Japan Friendship Hospital, and to analyze the distribution and antimicrobial susceptibility of the strains. **Methods** Nocardia species was identified by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry or 16S rRNA targeted sequencing. Broth microdilution method was used to determine the susceptibility and resistance of Nocardia to 15 antibiotics. The clinical features of 2 cases of pulmonary nocardiosis co-infected with 2 Nocardia species and 3 cases of pulmonary nocardiosis after lung transplantation were summarized. **Results** Among the 108 Nocardia strains, 67 (62.0%) and 32 (29.6%) Nocardia strains were isolated from sputum and bronchoalveolar lavage fluid, respectively. Nocardia farcinica (35.2%), Nocardia gelsenkirchen (32.4%) and Nocardia abscessus (11.1%) were the top three Nocardia strains. None of the Nocardia strains were resistant to linezolid. Only 2.6% of the Nocardia strains were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ). **Conclusion** Nocardia strains are highly sensitive to TMP-SMZ and linezolid, but different Nocardia species have different resistance characteristics to antibiotics.

Key words: lower respiratory tract infection; Nocardia; nocardiosis; lung transplantation; trimethoprim-sulfamethoxazole

诺卡菌为革兰阳性需氧放线菌, 多个诺卡菌菌种可引起临床患者感染^[1]。临床相关的诺卡菌感染主要是通过吸入获得的, 所以多表现为肺诺卡菌病。目前肺诺卡菌病的诊断仍然有挑战性, 这使得肺诺卡菌的真实感染率很可能被大大低估。此外, 由于诺卡菌

有生长缓慢的特点, 加之缺乏可快速、准确鉴别临床标本中诺卡菌的分子生物学检测的方法, 诺卡菌的微生物学诊断率较低^[1-2]。诺卡菌生长时间多为 3~14 d, 因此如果临床医生诊断为疑似诺卡菌病但未告知微生物实验室, 实验室可能会遗漏该种病原体。诺卡

* 基金项目: 首都卫生发展科研专项基金(2020-2-4062)。

作者简介: 胡晏宁, 女, 硕士研究生在读, 主要从事微生物学相关研究。△ 通信作者, E-mail: zs25041@126.com。

菌菌属的分类仍在持续更新^[3]。基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)和测序等新技术有助于诺卡菌菌种级别的鉴定。甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)在肺诺卡菌感染患者的治疗中有至关重要的作用。如果感染较为严重扩散到了肺外其他组织器官,建议临床医生应在药敏试验结果的指导下进行不同抗菌药物的联合治疗,初始治疗方案中应包括 TMP-SMZ,联合治疗方案可以选择利奈唑胺、阿米卡星或β-内酰胺类药物等。目前已批准的可用于需氧放线菌体外药敏试验的微量肉汤稀释法为 12 种抗菌药物提供了判读折点^[4]。既往研究表明,大多数诺卡菌菌株对 TMP-SMZ、利奈唑胺和阿米卡星的耐药率较低,对大环内酯类、阿莫西林-克拉维酸、第三代头孢菌素、碳青霉烯类和其他药物的耐药药物性特征则具有种属特异性^[5-7]。

近年来本研究团队持续关注诺卡菌感染的情况^[8-9]。诺卡菌菌种的分布和敏感性特征可能在不同地域之间有较大差异,以及随着时间的推移有显著的变化^[5,7,10],因此应进行持续监测。本回顾性研究纳入了在中日友好医院收集的 106 例患者分离的 108 株引起肺诺卡菌病的诺卡菌菌株,并分析了其菌种分布和抗菌药物耐药谱。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 本研究收集了 2019 年 10 月至 2022 年 11 月中日友好医院从下呼吸道感染的肺诺卡菌标本中检出的 108 株非重复性诺卡菌临床菌株(106 例诺卡菌病患者),这些菌株未被纳入以往的研究中^[8-9]。本研究方案已得到中日友好医院的伦理审查委员会的批准(2020-102-K66)。

1.2 菌种鉴定 采用菌落形态、涂片镜检、MALDI-TOF MS 和 Sanger 测序方法对诺卡菌菌种进行鉴定^[8]。同时将-80℃冻存的诺卡菌菌株在哥伦比亚血平皿(英国 OXOID 公司)上于 35~37℃下传代培养 48~72 h,直至菌落生长良好,形态典型。根据标准化革兰和(或)改良抗酸染色、菌落形态辨别及 MALDI-TOF MS 鉴定以确认新鲜培养菌落的种属。如果 MALDI-TOF MS 未能将其鉴定至种,则将使用 ABI 3730 DNA 分析仪通过 16S rRNA 基因测序进行鉴定。根据 CONVILLE 等^[3]指定的诺卡菌种属和种属复合群定义诺卡菌种属的分类。

1.3 抗菌药物敏感性试验 根据生产商说明书,使用微量肉汤稀释法(Sensititre Rapmyco 微量稀释板,美国赛默飞世尔科技公司)进行最小抑菌浓度(MIC)的测量。受试药物包括 15 种抗菌药物,即 TMP-SMZ、亚胺培南、利奈唑胺、阿米卡星、克拉霉素、阿莫西林-克拉维酸、头孢吡肟、头孢西丁、头孢曲松、环丙沙星、多西环素、米诺环素、莫西沙星、替加环素、妥布霉素。使用星形诺卡菌 ATCC19247 作为质量控制菌株。结果将根据美国临床和实验室标准协会^[4]对诺

卡菌的药敏试验的判读标准进行解释。部分抗菌药物无耐药折点,不进行敏感与耐药率的分析。

1.4 统计学处理 使用 WHONET5.6 软件记录并分析上述抗菌药物的 MIC 结果,并分析 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 的分布情况。

2 结果

2.1 106 例诺卡菌患者的人口统计学特征和诺卡菌菌种分布 从 106 例肺诺卡菌病患者中共分离出 108 株诺卡菌菌株,入组患者的年龄在 15~86 岁,平均为 56.4 岁,其中有 50.0%(53/106)的患者年龄在 65~86 岁,只有 1.9%(2/106)的患者年龄在 15~18 岁。男性患者占 44.3%(47/106)。此外,在 108 株分离株中,从痰液中检测出诺卡菌 67 株(62.0%),从支气管肺泡灌洗液(BALF)中检测出 32 株(29.6%),从肺组织中检测出 6 株(5.6%),从胸腔积液中检测出 3 株(2.8%)。

如图 1 所示,108 株诺卡菌分离株鉴定出 10 种菌种。排名前 3 位的诺卡菌菌种分别是皮疽诺卡菌 38 株(35.2%)、盖尔森基兴诺卡菌 35 株(32.4%)和脓肿诺卡菌 12 株(11.1%)。这些最常被分离出的诺卡菌种占总株数的 78.7%(85/108)。

2.2 合并两种诺卡菌感染患者的临床特征 106 例患者中有 2 例患者同时检出两种诺卡菌菌种。病例 1:65 岁男性,有 20 年吸烟史,患小细胞肺癌 4 个月,于 2021 年 4 月入住中日友好医院。患者在接受了 4 个周期的化疗后咳黄色脓痰。采集患者的痰标本和 BALF,痰标本在血平板上培养出了盖尔森基兴诺卡菌和皮疽诺卡菌,BALF 标本仅检出盖尔森基兴诺卡菌。病例 2:72 岁女性,因支气管扩张和肺部感染而就诊。其 BALF 的革兰染色和改良抗酸染色的镜检结果均显示为分支状、串珠状杆菌。常规血平板培养也有铜绿假单胞菌的生长。痰标本与 BALF 标本通过 BACTEC MGIT BD 960 培养系统培养均鉴定出脓肿诺卡菌和盖尔森基兴诺卡菌。为进行比较,将这两例诺卡菌合并感染患者与以往研究中^[11-12]的两例合并感染患者的人口统计学特征列于表 1 中。

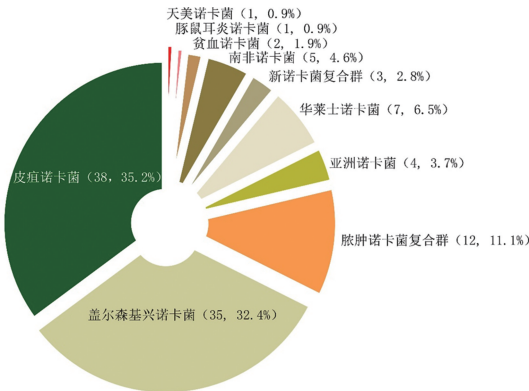


图 1 中日友好医院诺卡菌病患者的诺卡菌菌属的菌种分布

2.3 3 例肺移植患者的临床特征 肺移植患者的临

床特征列于表 2 中。其中有两例感染皮疽诺卡菌,另 1 例合并感染结核分枝杆菌和新诺卡菌。在本研究期间,本院肺移植受者共有 303 例,其诺卡菌病感染率为 1.0%(3/303)。

2.4 抗菌药物敏感性特征 所有诺卡菌菌株均对利奈唑胺呈现 100.0%敏感,仅有 2.6%(1/38)的皮疽诺卡菌对 TMP-SMZ 耐药。但 60.0%(3/5)南非诺卡菌、2.7%(1/37)皮疽诺卡菌和 80.0%(4/5)华莱士诺卡菌显示对阿米卡星耐药。108 株诺卡菌对常用的磺胺类药物替代品阿莫西林/克拉维酸和米诺环素的敏

感率分别为 33.9%、42.6%。本研究中的诺卡菌菌株对大环内酯类药物,例如对克拉霉素的耐药率则高达 67.6%;而对 β-内酰胺类抗菌药物例如碳青霉烯类药物和第 3 代头孢菌素的敏感率和耐药率则有高度的种属特异性。

皮疽诺卡菌作为呼吸道标本中最常被检测到的诺卡菌菌种,其对克拉霉素和头孢曲松的耐药率分别为 94.7%、65.8%。但其对氟喹诺酮类药物的耐药率较低,对环丙沙星的耐药率为 15.8%,对莫西沙星的耐药率则为 0.0%。见表 3。

表 1 4 例合并两种诺卡菌感染患者的临床特征

序号	性别	年龄 (岁)	标本	分离日期	CT 特征	诺卡菌菌种	治疗	结局
1	男	65	BALF	2021.04	左肺下叶多发阴影及肺空洞	皮疽诺卡菌、盖尔森基兴诺卡菌	TMP-SMZ、利奈唑胺	好转
2	女	72	BALF	2022.08	双肺支气管扩张和渗出性病变	盖尔森基兴诺卡菌、脓肿诺卡菌	TMP-SMZ	好转
3 ^[11]	男	22	痰	NA	双肺实变,右肺外侧空化;右下叶进行性实变	皮疽诺卡菌、盖尔森基兴诺卡菌	TMP-SMZ、美罗培南、阿米卡星	好转
4 ^[12]	女	50	BALF	2011.04	右肺外侧有一 2.6 cm×1.5 cm 的不规则、位于中间位置的肺结节	北京诺卡菌、关节炎诺卡菌	TMP-SMZ	好转

注:NA 为不可溯源。

表 2 3 例肺移植患者的临床特征

序号	性别	年龄 (岁)	肺移植 日期	标本	CT 特征	诺卡菌菌种(分离时间)	治疗	结局
1	男	51	2018.11	肺组织	双肺叶多发大小不等的微结节;左肺下叶多发实变灶,树芽征,融合成大斑片状阴影,钙化结节和肿块。	皮疽诺卡菌(2019.11)	TMP-SMZ、利奈唑胺	好转
2	男	31	2018.11	BALF	双肺叶多发实变灶,树芽征,斑片状阴影,小空洞。	新诺卡菌(2019.11)、结核分枝杆菌(2018.12)	TMP-SMZ、莫西沙星、抗结核药物	好转
3	男	62	2019.11	BALF	双肺多发磨玻璃影,斑片状阴影,不规则网状影和蜂窝状征。	皮疽诺卡菌(2021.12)	TMP-SMZ	好转

表 3 下呼吸道感染主要诺卡菌菌种对 15 种抗菌药物的药敏谱及 MIC 值

抗菌药物	项目	皮疽诺卡菌	盖尔森基兴诺卡菌	脓肿诺卡菌	亚洲诺卡菌
TMP-SMZ	MIC ₅₀	1	0.25	0.25	0.25
	MIC ₉₀	2	2	2	2
	范围	0.25~8	0.25~2	0.25~2	0.25~2
	S/R(%)	97.4/2.6	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0
利奈唑胺	MIC ₅₀	2	1	1	1
	MIC ₉₀	4	4	1	1
	范围	1~8	1~8	1	1
	S/NS(%)	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0
环丙沙星	MIC ₅₀	1	4	4	4
	MIC ₉₀	4	4	4	4
	范围	0.12~4	4	0.5~4	4
	S/I/R(%)	65.8/18.4/15.8	5.7/0.0/94.3	25.0/8.3/66.7	0.0/0.0/100.0

续表 3 下呼吸道感染主要诺卡菌菌种对 15 种抗菌药物的药敏谱及 MIC 值

抗菌药物	项目	皮疽诺卡菌	盖尔森基兴诺卡菌	脓肿诺卡菌	亚洲诺卡菌
亚胺培南	MIC ₅₀	16	16	16	2
	MIC ₉₀	32	64	64	4
	范围	2~64	2~64	2~64	2~4
	S/I/R(%)	26.3/13.2/60.5	37.1/11.4/51.4	41.7/0.0/58.3	100.0/0.0/0.0
莫西沙星	MIC ₅₀	1	4	4	8
	MIC ₉₀	2	8	8	8
	范围	0.25~2	1~8	0.5~8	8
	S/I/R(%)	84.2/15.8/0.0	5.7/40.0/54.3	25.0/16.7/58.3	0.0/0.0/100.0
头孢噻肟	MIC ₅₀	32	32	4	4
	MIC ₉₀	32	32	32	16
	范围	1~32	1~32	1~32	4~16
	S/I/R(%)	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0
头孢西丁	MIC ₅₀	64	128	4	8
	MIC ₉₀	128	128	128	8
	范围	32~128	4~128	4~128	8
	S/I/R(%)	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0
阿莫西林/ 克拉维酸	MIC ₅₀	16	32	2	64
	MIC ₉₀	32	64	16	64
	范围	2~32	2~64	2~16	2~64
	S/I/R(%)	31.6/60.5/7.9	11.4/22.9/65.7	83.3/8.3/8.3	25.0/0.0/75.0
阿米卡星	MIC ₅₀	1	1	1	1
	MIC ₉₀	1	2	1	1
	范围	1~32	1~2	1	1
	S/R(%)	97.3/2.7	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0
头孢曲松	MIC ₅₀	64	8	4	4
	MIC ₉₀	64	64	16	4
	范围	4~64	4~64	4~64	4
	S/I/R(%)	13.2/21.1/65.8	57.1/14.3/28.6	83.3/8.3/8.3	100.0/0.0/0.0
多西环素	MIC ₅₀	4	2	0.12	0.25
	MIC ₉₀	8	8	1	0.5
	范围	0.12~8	0.12~16	0.12~1	0.12~0.5
	S/I/R(%)	13.2/76.3/10.5	34.3/40.0/14.3	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0
米诺环素	MIC ₅₀	2	2	1	1
	MIC ₉₀	4	8	2	4
	范围	1~4	1~8	1~4	1~4
	S/I/R(%)	15.8/84.2/0.0	42.9/40.0/17.1	83.3/16.7/0.0	75.0/25.0/0.0
替加环素	MIC ₅₀	1	0.5	0.25	0.25
	MIC ₉₀	4	1	4	1
	范围	0.015~4	0.12~4	0.015~4	0.12~1
	S/I/R(%)	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0
妥布霉素	MIC ₅₀	16	1	1	1
	MIC ₉₀	16	2	1	1
	范围	1~16	1~8	1	1
	S/I/R(%)	5.3/13.2/81.6	97.1/2.9/0.0	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0
克拉霉素	MIC ₅₀	16	16	1	2
	MIC ₉₀	16	16	16	8
	范围	0.06~16	1~16	0.06~16	1~8
	S/I/R(%)	5.3/0.0/94.7	21.2/15.2/57.6	41.7/0.0/58.3	50.0/0.0/50.0

续表 3 下呼吸道感染主要诺卡菌菌种对 15 种抗菌药物的药敏谱及 MIC 值

抗菌药物	项目	华莱士诺卡菌	新诺卡菌复合群	南非诺卡菌	其他诺卡菌	所有诺卡菌菌株
TMP-SMZ	MIC ₅₀	2	2	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	2	2	2	2	2
	范围	0.25~2	0.25~2	0.25~2	0.25~2	0.25~8
	S/R(%)	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0	99.1/0.9
利奈唑胺	MIC ₅₀	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	2	2	1	2	4
	范围	1~2	1~2	1	1~2	1~8
	S/NS(%)	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0	100.0/0.0
环丙沙星	MIC ₅₀	1	4	4	4	4
	MIC ₉₀	4	4	4	4	4
	范围	0.25~4	0.25~4	0.25~4	4~4	0.12~4
	S/I/R(%)	71.4/0.0/28.6	33.3/0.0/66.7	40.0/0.0/60.0	0.0/0.0/100.0	35.2/7.4/57.4
亚胺培南	MIC ₅₀	32	32	4	4	16
	MIC ₉₀	64	64	16	64	64
	范围	2~64	2~64	2~16	4~64	2~64
	S/I/R(%)	20.0/0.0/80.0	33.3/0.0/66.7	60.0/0.0/40.0	50.0/0.0/50.0	36.8/8.5/54.7
莫西沙星	MIC ₅₀	0.5	2	1	8	2
	MIC ₉₀	8	4	4	8	8
	范围	0.25~8	0.5~4	0.25~4	2~8	0.25~8
	S/I/R(%)	71.4/0.0/28.6	33.3/33.3/33.3	60.0/20.0/20.0	0.0/25.0/75.0	42.6/23.1/34.3
头孢噻肟 1	MIC ₅₀	16	4	8	16	32
	MIC ₉₀	32	8	8	32	32
	范围	1~32	2~8	1~8	4~32	1~32
头孢西丁 2	MIC ₅₀	128	16	64	16	64
	MIC ₉₀	128	64	128	128	128
	范围	32~128	16~64	64~128	16~128	4~128
阿莫西林/ 克拉维酸	MIC ₅₀	16	8	4	16	16
	MIC ₉₀	64	64	8	64	64
	范围	2~64	8~64	4~8	16~64	2~64
	S/I/R(%)	50.0/16.7/33.3	66.7/0.0/33.3	60.0/0.0/40.0	0.0/50.0/50.0	33.9/34.9/31.2
	MIC ₅₀	32	1	16	1	1
	MIC ₉₀	64	8	32	1	2
	范围	2~64	1~8	1~32	1	1~64
	S/R(%)	20.0/80.0	100.0/0.0	40.0/60.0	100.0/0.0	92.5/7.5
	MIC ₅₀	4	4	4	4	8
	MIC ₉₀	8	8	16	64	64
	范围	4~8	4~8	4~16	4~64	4~64
	S/I/R(%)	100.0/0.0/0.0	100.0/0.0/0.0	80.0/20.0/0.0	75.0/0.0/25.0	51.9/13.9/34.3
	MIC ₅₀	4	1	2	0.12	2
	MIC ₉₀	8	2	2	2	4
	范围	0.25~8	0.5~2	0.12~2	0.12~0.2	0.12~16
	S/I/R(%)	33.3/50.0/16.7	66.7/33.3/0.0	40.0/60.0/0.0	75.0/25.0/0.0	40.2/50.0/9.8
	MIC ₅₀	2	1	1	1	2

续表 3 下呼吸道感染主要诺卡菌种对 15 种抗菌药物的药敏谱及 MIC 值

抗菌药物	项目	华莱士诺卡菌	新诺卡菌复合群	南非诺卡菌	其他诺卡菌	所有诺卡菌菌株
替加环素	MIC ₉₀	4	1	2	2	4
	范围	1~4	1	1~2	1~2	1~8
	S/I/R (%)	42.9/57.1/0.0	100.0/0.0/0.0	60.0/40.0/0.0	75.0/25.0/0.0	42.6/51.9/5.6
	MIC ₅₀	1	0.06	0.5	0.25	0.5
	MIC ₉₀	2	0.5	2	0.5	2
妥布霉素	范围	0.25~2	0.06~0.5	0.06~2	0.12~0.5	0.015~4
	MIC ₅₀	16	8	16	1	1
	MIC ₉₀	16	16	16	1	16
	范围	1~16	1~16	2~16	1	1~16
	S/I/R (%)	28.6/0.0/71.4	33.3/33.3/33.3	20.0/0.0/80.0	100.0/0.0/0.0	55.1/6.5/38.3
克拉霉素	MIC ₅₀	16	0.06	2	0.06	16
	MIC ₉₀	16	8	8	16	16
	范围	1~16	0.06~8	0.5~8	0.06~16	0.06~16
	S/I/R (%)	28.6/14.3/57.1	66.7/0.0/33.3	60.0/20.0/20.0	75.0/0.0/25.0	25.9/6.5/67.6

注:S 为敏感;I 为中介;R 为耐药;NS 为不敏感。

3 讨 论

诺卡菌病是一种由诺卡菌感染引起的机会性感染性疾病^[1]。诺卡菌可感染免疫力低下人群,也可以感染免疫功能正常的人群,不同诺卡菌菌种感染可表现为不同的临床特征^[1,13]。但诺卡菌病最常累及人体的部位是肺部,通常是由呼吸道吸入诺卡菌而获得感染^[1,14]。目前关于从中国肺诺卡菌病患者中分离出的诺卡菌菌种分布及其对抗菌药物敏感性情况的实验室和临床数据较少^[8,15]。

同时,由于缺乏高效、便捷的诊断方法,诺卡菌临床微生物学检测与诊断仍然是一个挑战。诺卡菌在常规培养基上生长通常需要 3~14 d,一般可在 3~5 d 后观察到形态典型的菌落。诺卡菌生长缓慢的特点使得常规实验室检测方法检测效果不佳,因此诺卡菌病有很大可能会被漏诊甚至误诊^[2]。在诺卡菌病患者中不同细菌的混合感染是很常见的,诺卡菌可以与其他细菌或真菌同时感染宿主,而这会进一步拉低诺卡菌的检出率^[2,11]。而在过去的十几年中,因为免疫抑制状态人群的增加与对该菌认识的加深,诺卡菌病病例数大幅增加^[16]。

目前的研究已证实超过 50 种诺卡菌菌种可导致人类诺卡菌病^[3,17]。本研究结果表明皮疽诺卡菌、盖尔森基兴诺卡菌和脓肿诺卡菌是最常分离的 3 种菌种,这也与之前的研究结果一致^[9]。其中皮疽诺卡菌是主要的致病性菌种,可引起播散性诺卡菌病^[2]。

实体器官移植受者(SOTR)由于其自身 T 细胞介导地对外来微生物的免疫应答反应被削弱,因此往往更易感染诺卡菌^[16-17]。在 SOTR 中,诺卡菌感染率最高的是肺移植受者,其部分原因可能为呼吸道吸入是诺卡菌感染的主要途径,因此与其他器官移植受者

相比,肺移植受者的免疫抑制情况更严重。本研究所在的中日友好医院是我国最大的肺移植中心之一,与之前的数据一致的是,肺移植受者的诺卡菌在 3 年内的感染率为 1.0%。相比之下,其他国家的大型回顾性研究显示肺移植受试者中诺卡菌感染率为 3.5%^[18]、1.9%^[19]和 1.78%^[20]。

在抗菌药物治疗方面,由于缺乏随机试验使得最佳方案尚不明确,但应根据所鉴定的诺卡菌菌种和药敏结果给予最合适的抗菌药物治疗方案。既往研究观察到抗菌药物敏感性在一些诺卡菌菌种或复合群中具有种属特异性^[6,21]。可致病诺卡菌菌种的抗菌药物敏感性因其固有的或获得性的耐药机制不同而存在很大差异^[2,10]。即使无法得知抗菌药物敏感性试验结果,诺卡菌菌种的准确鉴定结果也有助于临床决策。目前已明确 TMP-SMZ 是诺卡菌病的最佳抗菌治疗用药^[2,17,22],而如果患者存在磺胺类药物过敏或耐药的情况,也可考虑使用其他抗菌药物^[23]。在本研究中,皮疽诺卡菌仍然对 TMP-SMZ(97.4%)、利奈唑胺(100.0%)和阿米卡星(97.3%)高度敏感。目前已证实利奈唑胺对诺卡菌病治疗有效,且与其他一线治疗药物一样安全,在单独用药或与 TMP-SMZ 等其他抗菌药物联合用药治疗播散性诺卡菌病的经验治疗方案中可作为首选药物^[24]。在本研究中,皮疽诺卡菌对利奈唑胺的药物敏感性为 100.0%,与之前的描述相似^[6,21]。阿米卡星对大多数诺卡菌菌种表现出优异的体外活性,已成功用于患有播散性诺卡菌病的老年或免疫抑制患者,但由于其对感染部位的渗透性相对较低,很少单独应用。本研究中仅有 8 株阿米卡星耐药分离诺卡菌株(7.5%),与之前报道的结果相对一致^[1,7,12]。

综上所述,本文介绍了中日友好医院肺部诺卡菌感染的流行病学和诺卡菌菌株的抗菌药物敏感特征。本研究可以帮助临床医生了解下呼吸道感染中诺卡菌菌种分布的多样性和抗菌药物耐药性特征,并有助于医生在经验性治疗的背景下做出正确决策。

参考文献

- [1] BROWN-ELLIOTT B A, BROWN J M, CONVILLE P S, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(2): 259-282.
- [2] MEHTA H H, SHAMOO Y. Pathogenic nocardia; a diverse genus of emerging pathogens or just poorly recognized[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(3): e1008280.
- [3] CONVILLE P S, BROWN-ELLIOTT B A, SMITH T, et al. The complexities of nocardia taxonomy and identification[J]. J Clin Microbiol, 2017, 56(1): e01419-17.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic actinomycetes; M24-A2[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2011.
- [5] TAN Y E, CHEN S C, HALLIDAY C L. Antimicrobial susceptibility profiles and species distribution of medically relevant *Nocardia* species: results from a large tertiary laboratory in Australia[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 20: 110-117.
- [6] HAMDI A M, FIDA M, DEML S M, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of nocardia species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2011 to 2017[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(3): e01868-19.
- [7] MCTAGGART L R, DOUCET J, WITKOWSKA M, et al. Antimicrobial susceptibility among clinical *Nocardia* species identified by multilocus sequence analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1): 269-275.
- [8] HUANG L, CHEN X, XU H, et al. Clinical features, identification, antimicrobial resistance patterns of *Nocardia* species in China: 2009 — 2017[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 94(2): 165-172.
- [9] WANG H, ZHU Y, CUI Q Z, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance profiles of the nocardia species in china, 2009 to 2021[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0156021.
- [10] SCHLABERG R, FISHER M A, HANSON K E. Susceptibility profiles of *Nocardia* isolates based on current taxonomy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 795-800.
- [11] VAN DAM A P, PRUIJM M T, HARINCK B I, et al. Pneumonia involving *Aspergillus* and *Rhizopus* spp. after a near-drowning incident with subsequent *Nocardia cyriacigeorgici* and *N. farcinica* coinfection as a late complication[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24(1): 61-64.
- [12] HASHEMI-SHAHRAKI A, HEIDARIEH P, BOSTAN-ABAD S Z, et al. Genetic diversity and antimicrobial susceptibility of *Nocardia* species among patients with nocardiosis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17862.
- [13] WILSON J W. Nocardiosis: updates and clinical overview[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(4): 403-407.
- [14] ERCIBENGOA M, CAMARA J, TUBAU F, et al. A multicentre analysis of *Nocardia* pneumonia in Spain: 2010 — 2016[J]. Int J Infect Dis, 2020, 90: 161-166.
- [15] WEI M, WANG P, QU J, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of clinical *Nocardia* species in a tertiary hospital[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017, 11: 183-187.
- [16] CLARK N M, REID G E. *Nocardia* infections in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(4): 83-92.
- [17] HEMMERSBACH-MILLER M, STOUT J E, WOODWORTH M H, et al. *Nocardia* infections in the transplanted host[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(4): e12902.
- [18] PELEG A Y, HUSAIN S, QURESHI Z A, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(10): 1307-1314.
- [19] POONYAGARIYAGORN H K, GERSHMAN A, AVERY R, et al. Challenges in the diagnosis and management of *Nocardia* infections in lung transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2008, 10(6): 403-408.
- [20] SANTOS M, GIL-BRUSOLA A, MORALES P. Infection by *Nocardia* in solid organ transplantation: thirty years of experience[J]. Transplant Proc, 2011, 43(6): 2141-2144.
- [21] LEBEAUX D, BERGERON E, BERTHET J, et al. Antibiotic susceptibility testing and species identification of *Nocardia* isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010 — 2015[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(4): 489-495.
- [22] ARAGAKI-NAKAHODO A, BENZAQUEN S, KIRSCHNER M. Coinfection by *Nocardia beijingensis* and *Nocardia arthritis* in an immunocompromised patient diagnosed by endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)[J]. Respir Med Case Rep, 2014, 12: 22-23.
- [23] MWANDIA G, POLENAKOV H. *Nocardia* spp. pneumonia in a solid organ recipient: role of linezolid[J]. Case Rep Infect Dis, 2018, 2018: 1749691.
- [24] DAVIDSON N, GRIGG M J, MCGUINNESS S L, et al. Safety and outcomes of linezolid use for Nocardiosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(4): ofaa090.

(收稿日期: 2023-01-22 修回日期: 2023-04-12)