

• 论 著 •

9 例肺组织中检出诺卡菌的患者临床特征分析及文献回顾*

胡晏宁¹, 范艳艳², 武永莉³, 王清扬³, 向丽丽⁴, 鲁炳怀^{1,2,3△}

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. 中国医学科学院北京协和医学院研究生院, 北京 100730; 4. 重庆市沙坪坝区
陈家桥医院/重庆医药高等专科学校附属医院检验科, 重庆 400000

摘要:目的 总结通过肺穿刺或肺活检组织标本检出诺卡菌的肺部感染患者的临床特征、影像学特点、实验室检查方法与治疗结局。**方法** 回顾性分析中日友好医院从 2018 年 10 月至 2022 年 3 月间收集的 3 105 份肺组织中检出 9 例诺卡菌感染病例的临床资料, 实验室肺组织培养方法及治疗转归, 并对相关文献进行总结分析。**结果** 9 例诺卡菌感染肺组织病例中主要临床症状为发热、咳嗽、咳痰、胸闷等。其中 1 例患者咯血, 4 例患者既往身体健康, 2 例患者肺移植术后, 1 例患者长期使用激素。所有患者经 CT 引导进行肺穿刺或支气管镜下肺活检术得到的肺组织, 经常规平皿培养、BACTEC MGIT BD960 和(或)BD 真菌/分枝杆菌瓶培养后分离诺卡菌, 应用抗菌药物甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、阿米卡星、利奈唑胺等治疗后, 9 例患者中有 8 例病情临床好转。**结论** 诺卡菌可致肺组织感染, 行病理学检查结果阳性率较低, 临床医生应认识到肺组织送检微生物学培养的重要性, 需要结合临床表现考虑微生物实验室诺卡菌感染的可能性, 以提高诺卡菌检出率。

关键词:诺卡菌; 肺炎; 肺组织感染; 组织培养

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.014

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)14-1732-06

文献标志码:A

Clinical characteristics analysis of 9 patients with Nocardia detected in lung tissue and literature review*

HU Yannan¹, FAN Yanyan², WU Yongli³, WANG Qingyang³, XIANG Lili⁴, LU Binghuai^{1,2,3△}

1. China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Peking University, Beijing 100029, China;
2. Laboratory of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;
3. Graduate School of Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 4. Department of Laboratory Medicine, Chongqing Shapingba District Chenjiaqiao Hospital/Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400000, China

Abstract: Objective To summarize the clinical features, imaging features, laboratory examination methods, and treatment outcomes of Nocardia pulmonary infection detected by lung puncture or lung biopsy. **Methods** Among lung tissue samples, 9 were Nocardia-positive, and the clinical data, laboratory culture methods of lung tissue, and treatment outcomes of 9 Nocardia-positive cases detected in China-Japan Friendship Hospital from December 2018 to March 2022 were retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed and summarized. **Results** The main clinical symptoms of 9 Nocardia infection cases were fever, cough, phlegm, chest tightness, and hemoptysis in 1 case. Four patients were previously healthy, 2 patients after lung transplantation, and 1 patient was in a state of immunodeficiency after long-term use of hormones. The lung tissues of 9 patients obtained by CT-guided lung puncture or bronchoscope-guided lung biopsy were all found to be Nocardia after culture. After treatment with antibiotics such as trimethoprim-sulfamethoxazole, amikacin, and linezolid, 8 of the 9 patients showed improvement. **Conclusion** Nocardia can cause lung tissue infection, and the positive rate of the pathological test is low. Clinicians should realize the importance of microbial culture in lung tissue examination, and it is necessary to combine clinical manifestations to consider the possi-

* 基金项目:首都卫生发展科研专项(首发 2020-2-4062)。

作者简介:胡晏宁,女,技师,主要从事临床分子生物学检测的相关研究。△ 通信作者, E-mail:zs25041@126.com。

bility of *Nocardia* infection in microbiology laboratories to improve the detection rate of *Nocardia*.

Key words: *Nocardia*; pneumonia; lung tissue infection; tissue culture

诺卡菌是人致病革兰阳性需氧放线菌,生长缓慢,存在于土壤与环境中^[1]。诺卡菌常在免疫功能严重受损人群如接受化疗的癌症患者、艾滋病患者和器官移植受者体中引起机会性感染,也常常感染免疫力正常的人群。经呼吸道与皮肤软组织侵入,以肺部感染最为常见,其次为皮肤软组织感染,在部分免疫力低下人群中,可由肺部或软组织等原发病灶经血行播散^[2]。近年来,诺卡菌病感染诊断较为困难。仅依靠传统的染色涂片与普通培养,检出率低。提高诺卡菌检出率,对合理使用抗菌药物、降低病死率非常重要。实验室检测方法主要包括革兰染色、弱抗酸染色、常规培养等手段,阳性率低。如果常规的呼吸道样本,如咳出痰、支气管肺泡灌洗液等病原学检测阴性,临床可采用肺组织标本进行病原学诊断。此类标本为有创获取标本,实验室处理非常关键。在肺组织样本中检出诺卡菌的病例非常罕见。本文回顾性分析中日友好医院近年来肺组织检出诺卡菌的 9 例患者的临床特征及影像学特点,并回顾了相关文献,为提高诺卡菌的诊治水平提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 10 月至 2022 年 3 月,中日友好医院共有 3 105 例患者送检肺组织标本,将其中 9 例诺卡菌培养阳性的患者纳入研究,男 7 例,女 2 例,年龄 39~78 岁。本研究通过中日友好医院伦理委员会审核批准(2020-102-K66)。纳入标准:无菌操作条件下经皮穿刺或经电子支气管镜获取或术中获取的病灶组织,经过哥伦比亚血琼脂培养、BACTEC MGIT BD960 分枝杆菌培养系统(MGIT 960)、BACTEC BD Myco/F Lytic 真菌/分枝杆菌系统(Myco/F)培养,至少 1 种方法显示诺卡菌培养阳性。通过病历系统收集患者的流行病学数据、基础疾病、临床表现、影像检查结果、病理学表现、诊疗用药及结局。

1.2 试剂 革兰染色与弱抗酸染色染液与六胺银染液(中国珠海贝索公司),血平皿(中国郑州安图公司),MGIT 960 与 Myco/F(美国 BD 公司)。

1.3 方法 将经 CT 引导下经皮肺穿刺活检术或经支气管镜引导下肺活检术获取的肺组织分别进行病理组织切片六胺银染色。研磨后的样本加入 1 mL 生理盐水,取 0.5 mL 分别接种血平皿、MGIT 960、Myco/F,其余 0.5 mL 用于制备涂片进行革兰染色与弱抗酸染色镜检以及其他分子生物学检测。血平皿放置 35 ℃ 环境下孵育 1 周,MGIT 960 与 Myco/F 上机孵育时间为 42 d,如有阳性预警,转种血平皿。典型

的诺卡菌在血平皿生长 2~7 d,可观察到粗糙、凸起、灰白或黄色、不透明的菌落。生长菌落经基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)或 16S rRNA 鉴定诺卡菌到种水平。

2 结果

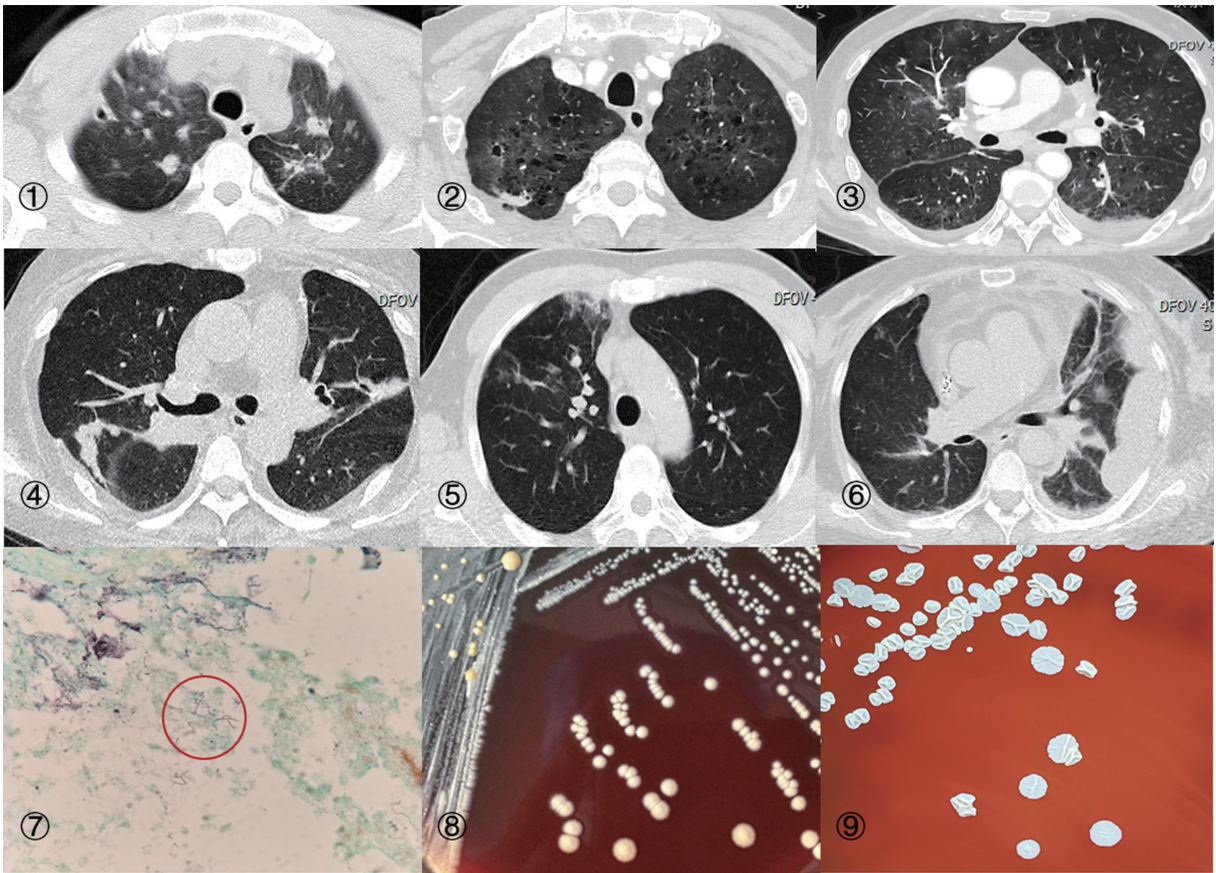
2.1 临床资料 9 例组织标本中检出的诺卡菌感染患者相关资料见表 1。6 例患者的肺组织标本由经 CT 引导经皮肺穿刺获得,2 例来自经支气管镜肺活检术,1 例来自手术切除。既往肺移植术后患者 2 例,2 型糖尿病患者 1 例,非霍奇金淋巴瘤化疗后长期使用糖皮质激素患者 1 例,肾病综合征患者 1 例,4 例患者既往身体健康。9 例患者的主要临床表现为发热、胸闷、咳嗽、咳痰。患者 8 发热同时伴胸痛,患者 7 主要表现为咯血。

2.2 实验室与影像学检查 病原学培养结果显示 9 例患者中检出盖尔森基兴诺卡菌 3 例,皮疽诺卡菌 3 例,新诺卡菌、亚洲诺卡菌、线团拟诺卡菌各 1 例。8 例经常规培养检出,5 例经 Myco/F 培养检出,2 例经 MGIT 960 检出。诺卡菌感染患者肺部 CT 表现多变而不典型。所有患者影像学均可见斑片状密度影,6 例可见结节影,6 例可见磨玻璃影,2 例可见空洞,伴胸腔积液者 4 例,3 例可见条索状密度增高影。见图 1。

在所有患者的组织切片病理学检查结果中,7 例患者可见慢性炎性细胞浸润,5 例可见支气管黏膜显急慢性炎,2 例可见局部脓肿形成,患者 3 银染可见组织内的菌丝形态,患者 6 可见与诺卡菌共同感染的丝状真菌菌团。

2.3 抗菌药物治疗及结局 9 例患者中有 7 例采用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)治疗,2 例用阿米卡星治疗,2 例使用利奈唑胺治疗。除 1 例(患者 6)未愈出院外,其余 8 例患者病情均有好转并出院。见表 1。

2.4 文献回顾 回顾文献报道中的 4 例组织标本检出诺卡菌患者的临床感染特点及实验室检查结果,见表 1。诺卡菌感染病患的感染部位、影像学与病理学病变特征呈现多样性。男女比例为 1:1,平均发病年龄为 46 岁。临床主要表现为发热、咳嗽、咳痰、胸痛等。影像学表现多为肺部多发实变影,病理学检查结果多为炎性细胞浸润与肉芽肿。4 例患者中北京诺卡菌、星形诺卡菌各检出 1 例,患者 2 未鉴定到种,例 4 鉴定结果为一种新型诺卡菌。在 4 例患者的影像学表现中,2 例表现为斑片状密度影,1 例有结节影,2 例有空洞表现,1 例合并胸腔积液,1 例支气管空气征,1 例针状肿块。在病理学检查结果中,1 例患者有慢性炎性细胞浸润,2 例患者表现为肉芽肿。



注:①为患者 1,左肺上叶多发结节影,右肺上叶有空洞;②为患者 2,右肺上叶结节影,左右肺上叶多发磨玻璃影、类圆形含气阴影;③为患者 2,左肺下叶多发磨玻璃影、条索状密度增高影,伴胸腔积液;④为患者 4,右肺下叶实变灶,左肺下叶条索状密度增高影;⑤为患者 5,右肺上叶斑片状密度影;⑥为患者 9,左肺下叶实变灶,伴胸腔积液;⑦为患者 3 的肺穿刺组织病理切片银染结果,显示坏死内较多菌丝样物(倾向条件致病菌),提示感染性病变;⑧为患者 4 的肺组织血平皿培养结果,经质谱鉴定为皮疽诺卡菌;⑨为患者 8 的肺组织哥伦比亚血平板培养结果,经质谱鉴定为盖尔森基兴诺卡菌。

图 1 部分患者胸部 CT 表现、病理染色结果及菌落形态。

表 1 9 例诺卡菌阳性组织标本临床感染特点与诊疗过程及回顾文献中的 4 例诺卡菌感染患者特征

编号	性别	年龄 (岁)	时间 (年)	国籍	检出方法	诺卡菌种	基础疾病	临床表现
患者 1	男	41	2018	中国	BAP 和 Myco/F	皮疽诺卡菌	无	咳嗽,咳黄色或黑色痰;发热;畏寒; 乏力,活动后胸闷
患者 2	男	70	2019	中国	BAP	皮疽诺卡菌	非霍奇金淋巴瘤化疗术后,电解质紊 乱,化疗期间长期应用大剂量激素(细 胞免疫缺陷),原发性高血压	发热,咳嗽,咳白色黏痰,胸闷,气促
患者 3	男	42	2019	中国	MGIT 960	亚洲诺卡菌	肾病综合征,原发性高血压,脂肪肝	胸闷,气促,左侧后背针刺性疼痛, 乏力
患者 4	男	51	2019	中国	BAP 和 Myco/F	皮疽诺卡菌	肺移植术后,2 型糖尿病,间质性肺病	双侧关节疼痛,发热
患者 5	男	65	2020	中国	BAP 和 Myco/F	新诺卡菌	无	咳嗽,咳黄痰,胸闷,喘息,发热
患者 6	男	54	2021	中国	BAP 和 Myco/F	线团拟诺卡菌	肺移植术后,间质性肺病,动脉粥样硬 化	干咳,喘息,呼吸困难
患者 7	男	78	2021	中国	BAP	盖尔森基兴诺 卡菌	无	咯血
患者 8	女	39	2021	中国	BAP	盖尔森基兴诺 卡菌	无	发热,胸痛,咳嗽,咳痰,
患者 9	女	51	2022	中国	BAP、Myco/F 和 MGIT 960	盖尔森基兴诺 卡菌	甲状腺功能减退病史 5 年,阵发性室 上性心动过速	发热,雷诺现象,关节疼痛伴无力, 畏寒,咳嗽,咳痰

续表 1 9 例诺卡菌阳性组织标本临床感染特点与诊疗过程及回顾文献中的 4 例诺卡菌感染患者特征

编号	性别	年龄 (岁)	时间 (年)	国籍	检出方法	诺卡菌种		基础疾病	临床表现
例 1 ^[3]	男	52	2011	中国	BAP	星形诺卡菌	无		发热,面色苍白,双踝疼痛,咳嗽,咳痰
例 2 ^[4]	男	17	2018	葡萄牙	PCR	诺卡菌属	无		发热,呕吐,呼吸困难,胸痛
例 3 ^[5]	女	57	2020	美国	BAP	北京诺卡菌	无		癫痫,精神错乱
例 4 ^[6]	女	58	2020	中国	BAP	诺卡菌 GZ2020	胆汁反流性胃病		发热,咳嗽,咳痰

编号	胸部 CT 表现	组织来源		病理学表现	抗菌药物治疗	结局
		获取位置	获取方式			
患者 1	多发结节影,斑片密度影,磨玻璃影,空洞	左肺上、下叶外基底段	CT 引导下经皮肺穿刺术	支气管黏膜急慢性炎,急慢性炎细胞浸润	TMP-SMZ、莫西沙星	好转
患者 2	多发结节影,斑片状密度影,胸腔积液,磨玻璃影,条索状密度影,多发类圆形含气阴影	左肺下叶	CT 引导下经皮肺穿刺术	未见被覆上皮,染色阴性	TMP-SMZ、阿米卡星、头孢曲松	好转
患者 3	多发结节影,斑片状密度影,条索状密度影	下肺	CT 引导下经皮肺穿刺术	慢性炎细胞浸润,炎性渗出,局部脓肿,银染阳性,坏死内较多菌丝样	TMP-SMZ、利奈唑胺	好转
患者 4	多发结节影,斑片状密度影,胸腔积液,磨玻璃影,条索状密度增高影,	右肺下叶实变灶,肺大泡	CT 引导下经皮肺穿刺术	支气管黏膜急慢性炎,急慢性炎细胞浸润,炎性渗出,局部脓肿	TMP-SMZ、利奈唑胺	好转出院
患者 5	斑片状密度影,磨玻璃影,空洞	右肺上叶	CT 引导下经皮肺穿刺术	支气管黏膜显急慢性炎,急慢性炎细胞浸润,局部脓肿,部分肺泡结构破坏,纤维组织增生,	头孢他啶、左氧氟沙星	好转
患者 6	斑片状密度影,胸腔积液	左右受肺组织、支气管、淋巴结	手术切除	支气管黏膜显急慢性炎,急慢性炎细胞浸润,淋巴细胞及中性粒细胞聚集,纤维组织增生,呈蜂窝肺样改变;大部分区域正常肺组织结构消失,部分管腔内可见曲霉菌菌团	万古霉素、美罗培南、更昔洛韦	未好转
患者 7	多发结节影,斑片状密度,空洞	右肺上叶前、后段 a 支	经支气管镜肺活检获取	支气管黏膜显急慢性炎,慢性炎细胞浸润,炎性渗出	TMP-SMZ、阿米卡星	好转
患者 8	多发结节影,斑片状密度影,磨玻璃影,小空腔影	右肺下叶外基底段	经支气管镜肺活检获取	慢性炎细胞浸润,炎性渗出	TMP-SMZ	好转
患者 9	结节影,斑片状密度影,磨玻璃,空腔影,实变灶,胸腔积液	下肺	CT 引导下经皮肺穿刺术	无	TMP-SMZ	好转
例 1 ^[3]	斑片状密度影,空洞,胸腔积液	右上肺叶尖后段	经支气管镜肺活检获取	肉芽肿,小灶梗死,核碎裂	TMP-SMZ、亚胺培南、西司他汀	好转
例 2 ^[4]	结节影,空洞	右肺上叶	CT 引导下经皮肺穿刺术	略	TMP-SMZ、亚胺培南	好转
例 3 ^[5]	肺部针状肿块,右侧颞区高衰减	左肺上叶,右脑	经支气管镜肺活检获取,手术切除	肉芽肿	TMP-SMZ	好转
例 4 ^[6]	斑片状密度影、支气管扩张	左下肺	经支气管镜肺活检获取	慢性炎细胞浸润	利奈唑胺、莫西沙星	好转

注:BAP 为哥伦比亚血琼脂平板。

3 讨 论

诺卡菌属是土壤中发现的革兰阳性需氧放线菌。于 1888 年首次从牛瘤病例的样本中分离出来^[7], 这些细菌是免疫抑制患者的常见致病菌, 有时可导致较高的病死率^[8], 到目前为止诺卡菌属已发现 121 个菌种, 有研究认为其中有超过 50 种菌种能够使人类致病^[9], 其中新诺卡菌复合群、盖尔森基兴诺卡菌、皮疽诺卡菌、巴西诺卡菌、脓肿诺卡菌复合群、南非诺卡菌是 6 种最常见的诺卡菌种^[2]。多数诺卡菌病患者有免疫抑制、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾病或糖尿病等基础性疾病^[10]。

到目前为止, 诺卡菌作为一种人类致病菌受到的关注仍然不足, 其实验室检测方法主要有涂片镜检法、培养法等。镜下涂片染色见被急性炎症细胞包围的呈 90°分枝角的典型的分枝菌丝是具有诊断意义的^[1]。诺卡菌在固体培养基上生长的菌落呈现光滑、颗粒状、表面褶皱等形态, 有泥土气味, 菌落颜色多为黄色或深橙色。MGIT BD960 在临床中的最初同时也是主要的用途是培养结核与非结核分枝杆菌, 同时也可作为诺卡菌的液体培养检测方法, 但目前关于 BD MGIT 960 检出诺卡菌的报道仍然较少^[11]。本研究中的 9 例诺卡菌, 8 例经常规培养检出, 说明常规血平皿放置 1 周可检出诺卡菌。5 例经 Myco/F 培养检出, 2 例经 MGIT 960 检出。特别是患者 3 的肺组织仅通过 MGIT 960 检出亚洲诺卡菌, 说明多种培养手段应用对于肺组织检出诺卡菌的重要价值。

诺卡菌是影响免疫缺陷宿主的机会性病原体, 呼吸道吸入是接触环境菌的主要途径, 故肺诺卡菌病最常见。一般为亚急性或慢性起病, 主要症状包括咳嗽、呼吸急促、胸痛、咯血、发烧、盗汗、体重减轻和进行性疲劳等^[12]。肺诺卡菌病的影像学特征通常是多样且非特异的, 表现为局灶性或多灶性病变, 伴有结节和(或)实变浸润以及空洞病变^[13], 只靠胸部 X 线片比较难以诊断, 需要结合培养等联合诊断。本文总结的 9 例肺组织标本检出诺卡菌的病例, 影像学均可见斑片状密度影, 66.7%(6/9)的患者表现为结节影, 44.4%(4/9)为磨玻璃影, 3 例可见条索状密度增高影, 2 例可见空洞, 3 例患者同时伴有胸腔积液。而在病理学检查结果中, 77.8%(7/9)的患者表现为慢性炎性细胞浸润, 55.6%(5/9)可见支气管黏膜显急慢性炎, 2 例有局部脓肿形成, 其中病例 3 银染可见组织内的菌丝形态。而文献回顾的 4 例肺组织标本检出诺卡菌阳性的患者中, 4 例均为肺部感染, 且在此之中有 1 例合并了脑部感染。在 4 例患者的影像学表现中, 2 例表现为斑片状密度影, 1 例有结节影, 2 例有空洞表现, 1 例合并胸腔积液, 1 例支气管空气征, 1 例针状肿块。在病理学检查结果中, 1 例患者有慢性炎性

细胞浸润, 2 例患者表现为肉芽肿。

肺诺卡菌病治疗首选 TMP-SMX。此外, 利奈唑胺、阿米卡星及亚胺培南等药物敏感性也较高。LEB-EAUX 等^[14]首次大规模研究了法国诺卡菌流行病学与药敏情况, 对从 2010—2015 年所有检出的 736 株诺卡菌进行了药敏试验, 结果为诺卡菌对利奈唑胺、阿米卡星、TMP-SMX、米诺环素和亚胺培南最敏感。本课题组曾经对国内收集到的 21 个省、市、自治区的 441 株诺卡菌进行药敏检测, 发现国内诺卡菌对利奈唑胺、阿米卡星与 TMP-SMX 保持极高的敏感性^[2]。本文 9 例患者中有 7 例应用了 TMP-SMZ, 分别有 2 例分别使用了利奈唑胺和阿米卡星, 除患者 6 未愈离院外, 其余 8 例的病情均有好转。患者 6 也并未使用 TMP-SMZ, 利奈唑胺或阿米卡星。文献回顾的 4 例患者全部好转出院, 其中 3 例患者使用了 TMP-SMZ, 有 2 例使用了亚胺培南。以上说明目前对于肺诺卡菌病的治疗主要选择的药物还是 TMP-SMZ, 但以上结果也说明不同诺卡菌种的耐药谱不同, 对于诺卡菌感染的治疗, 最好是能鉴定到具体的菌种, 才能合理用药。

综上所述, 由于肺诺卡菌病的临床表现、影像学特征不明显易与肺结核病混淆, 且诺卡菌生长缓慢、病理切片与染色涂片镜检阳性率较低, 诺卡菌在临床病例中很容易被漏检或误检。肺诺卡菌病采集肺组织为创伤性临床操作, 临床医生需与微生物实验室及时沟通, 肺组织标本除送检病理外, 应取部分送至临床微生物实验室, 采取合适的培养方法, 延长培养时间, 才能提高临床感染病例的诺卡菌分离率, 合理使用抗菌药物。

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] WANG H, ZHU Y, CUI Q, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance profiles of the *Nocardia* species in China, 2009 to 2021[J]. Microbiol Spectr, 2022; e0156021.
- [3] YU S, WANG J, FANG Q, et al. Specific clinical manifestations of *Nocardia*: a case report and literature review[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2021-2026.
- [4] SOARES D, REIS-MELO A, FERRAZ C, et al. *Nocardia* lung abscess in an immunocompetent adolescent[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(1): bcr-2018-227499.
- [5] MENENDEZ R, CORDERO P J, SANTOS M, et al. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review[J]. Eur Respir J, 1997, 10(7): 1542-1546.
- [6] LI Z, LI Y, LI S, et al. Identification of a novel drug-resistant community-acquired *Nocardia* spp. (下转第 1742 页)

[4] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5): 557-582.

[5] KIM V, AARON S D. What is a COPD exacerbation: current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(5): 1801261.

[6] SCALAVINO V, LISO M, SERINO G, et al. Role of microRNAs in the regulation of dendritic cell generation and function [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1319.

[7] SCHULTE L N, BERTRAMS W, STIELOW C, et al. ncRNAs in inflammatory and infectious diseases [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1912: 3-32.

[8] YANG Z C, QU Z H, YI M J, et al. MiR-448-5p inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis by targeting Six1 in asthma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8804-8814.

[9] WANG W, YANG Z, LI M, et al. Six1 promotes epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells via the TGF β 1/sm α d signalling pathway [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(6): 479-488.

[10] DU P, ZHAO J, WANG J, et al. Sine oculis homeobox homolog 1 regulates mitochondrial apoptosis pathway via caspase-7 in gastric cancer cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 636-645.

[11] YU C, ZHANG B, LI Y L, et al. SIX1 reduces the expression of PTEN via activating PI3K/AKT signal to promote cell proliferation and tumorigenesis in osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 10-17.

[12] YANG Z C, YI M J, SHAN Y C, et al. argeted inhibition of Six1 attenuates allergic airway inflammation and remodeling in asthmatic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1820-1825.

[13] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041-1057.

[14] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.

[15] RICHMOND B W, DU R H, HAN W, et al. Bacterial-derived neutrophilic inflammation drives lung remodeling in a mouse model of COPD [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(6): 736-744.

[16] POLOSUKHIN V V, RICHMOND B W, DU R H, et al. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(8): 1010-1021.

[17] VIJ N, VAN WESTPHAL C, HOLE R, et al. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(1): 73-87.

[18] 王美华, 陈丽琴. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 microRNA-146a 水平及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 36-40.

[19] 李云霞, 李男, 姜小川, 等. miRNA-155 对慢性阻塞性肺疾病的影响及其与 IL-35 的相关性 [J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 191-194.

[20] TANG H, ZHANG S, HUANG C, et al. MiR-448-5p/VEGFA axis protects cardiomyocytes from hypoxia through regulating the FAS/FAS-L signaling pathway [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(3): 647-657.

[21] FAN Q, JIAN Y. MiR-203a-3p regulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in asthma by regulating Smad3 pathway through SIX1 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20192645.

(收稿日期: 2022-12-17 修回日期: 2023-04-09)

(上接第 1736 页)

in a patient with bronchiectasis [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1346-1355.

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

[8] MARTINEZ TOMAS R, MENENDEZ VILLANUEVA R, REYES CALZADA S, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes [J]. *Respirology*, 2007, 12(3): 394-400.

[9] BROWN-ELLIOTT B A, CONVILLE P, WALLACE R J. Current status of nocardia taxonomy and recommended identification methods [J]. *Clin Microbiol Newslett*, 2015, 37(4): 25-32.

[10] HARRIS D M, DUMITRASCU A G, CHIRILA R M, et al. Invasive nocardiosis in transplant and nontransplant patients: 20-year experience in a tertiary care center [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2021, 5(2): 298-307.

[11] SINGH S, VERMA Y, PANDEY P, et al. Granulomatous hepatitis by Nocardia species; an unusual case [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 81: 97-99.

[12] WILSON J W. Nocardiosis: updates and clinical overview [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(4): 403-407.

[13] MCTAGGART L R, RICHARDSON S E, WITKOWSKA M, et al. Phylogeny and identification of Nocardia species on the basis of multilocus sequence analysis [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(12): 4525-4533.

[14] 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.

(收稿日期: 2022-11-12 修回日期: 2023-03-27)