

· 述评 ·

器官移植受者诺卡菌病诊疗进展

巨春蓉 门同义 薛武军 李时悦

【摘要】 诺卡菌感染后引起的组织与器官损害统称为诺卡菌病。实体器官移植受者（SOTR）因接受免疫抑制治疗，免疫功能较弱，各种病原体感染的机会明显增加，包括诺卡菌感染。既往诺卡菌病诊断具有一定难度，随着分子生物学等检测手段的出现，其诊断率已显著提高。诺卡菌不仅容易导致肺部坏死性病变，还可能侵犯累及其他器官组织，如颅内感染及皮肤软组织感染，并可发展为全身性播散性感染。对 SOTR 而言，诺卡菌病是一种潜在致命的疾病，病死率高达 30%。因此，本文就 SOTR 中常见诺卡菌病的临床特点、新型诊断技术及不同的抗感染治疗策略等方面进行综述，以期为临床 SOTR 诺卡菌病的防治提供参考。

【关键词】 诺卡菌病；诺卡菌；播散性感染；器官移植；免疫抑制；抗菌药物；宏基因组测序；药物不良反应

【中图分类号】 R617, R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0004-08

Progress on the diagnosis and treatment of nocardiosis in organ transplant recipients Ju Chunrong*, Men Tongyi, Xue Wujun, Li Shiyue. *Guangzhou Respiratory Health Research Institute, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Li Shiyue, Email: lishiyue@188.com

【Abstract】 Nocardiosis is a collective term for tissue and organ damage caused by *Nocardia* infection. Solid organ transplant recipients (SOTR) are at an increased risk of various pathogen infections, including *Nocardia* infection, due to immunosuppressive therapy which weakens their immune function. The diagnosis of nocardiosis has been challenging in the past. With the advent of molecular biology and other diagnostic methods, the diagnostic rate has significantly improved. *Nocardia* not only prone to cause necrotic pulmonary lesions but also invade other organs and tissues, such as intracranial infections and skin soft tissue infections, and can develop into systemic disseminated infections. For SOTR, nocardiosis is a potentially fatal disease with a fatality as high as 30%. Therefore, this article reviews the clinical characteristics of common nocardiosis in SOTR, new diagnostic technologies, and different anti-infective treatment strategies, aiming to provide a reference for the prevention and treatment of nocardiosis in clinical SOTR.

【Key words】 Nocardiosis; *Nocardia*; Disseminated infection; Organ transplantation; Immunosuppression; Antimicrobial agent; Metagenomic sequencing; Adverse drug reaction

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024124

基金项目：呼吸疾病国家重点实验室广州呼吸健康研究院 国家呼吸中心临床自主探索项目（SKLRHQ20205）；广东省钟南山医学基金会（ZNSA-2020013）；广东省自然科学基金（2022A1515012216）；广州市临床特色技术项目（2023C—TS10）；广州医科大学科研能力提升计划重大临床研究项目（GMUCR2024-01007）

作者单位：510120 广州，广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院（巨春蓉、李时悦）；内蒙古医科大学附属医院（门同义）；西安交通大学第一附属医院（薛武军）

作者简介：巨春蓉（ORCID 0000-0002-9489-2665），Email: juchunrong@126.com

通信作者：李时悦（ORCID 0000-0001-9622-5623），博士，教授，主任医师，研究方向为呼吸系统疾病诊治，Email: lishiyue@188.com



作者简介: 巨春蓉, 广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院教授、主任医师, 广东省第一批医学青年领军人才。擅长实体器官移植术后肺部并发症及异基因造血干细胞移植术后肺部并发症的诊治。针对日益庞大的免疫低下人群, 潜心探索这类人群感染性并发症的发病规律及诊疗策略, 承担多项省内乃至全国移植领域感染相关并发症的会诊工作。牵头、执笔撰写或参与撰写中华医学会器官移植学分会多项感染性疾病的指南及诊疗规范。牵头成立广东省基层医药学会免疫缺陷人群诊治专委会。

近年来, 随着实体器官移植的迅速发展, 诺卡菌病已成为实体器官移植受者 (solid organ transplant recipient, SOTR) 重要的感染性并发症之一。诺卡菌可以导致全身多个器官感染或全身播散性感染, 肺脏为诺卡菌感染的主要部位。分子生物学的发展显著提高了诺卡菌病的诊断率, 但由于临床表现不典型以及诺卡菌分离培养的阳性率较低, 临床医师对诺卡菌病的警惕性仍然较低, 导致诺卡菌病在临床上易被漏诊或误诊, 严重影响患者预后。诺卡菌病的治疗需要长疗程, 具体疗程根据受累部位及病情严重程度而定, 可能需要 4~18 个月的抗生素治疗。抗生素的选择及患者对长期用药所致药物不良反应的耐受性是决定疾病预后的关键因素之一。对于免疫功能低下患者, 诺卡菌病是一种潜在的致命疾病, 病死率高达 30%^[1]。然而, 关于 SOTR 人群诺卡菌病的流行病学和治疗策略的研究报道较少, 特别是在中国的相关研究较为缺乏。了解诺卡菌病的流行病学特征、诺卡菌的生物学特性及其诊疗技术, 对于改善患者预后具有重要意义。因此, 本文针对 SOTR 诺卡菌病的流行病学、诊断技术及治疗策略进行评述, 旨在提高对该病的认识和临床管理水平, 以提高患者生活质量及生存率。

1 诺卡菌分类和诺卡菌病概述

诺卡菌属于革兰阳性、分枝、丝状的需氧菌, 广泛存在于环境中, 包括水源、土壤、家畜、尘土及腐烂植物。该菌种属于科氏棒杆菌科, 是放线菌目中的一个独立类群^[1]。诺卡菌大多数种类在各种环境中普遍存在, 表现为抗酸阳性或弱阳性, 且是专性需氧。作为外源性机会致病菌, 在人体中不定植, 且其培养生长缓慢、阳性率低^[1-3]。自从 1888 年首次被描述至今, 已经鉴定出了 150 种诺卡菌, 其中至少有 33 种与人类感染相关^[4]。诺卡菌感染最初主要报道于免疫力低下的人群, 主要包括 SOTR 和异基因造血干细胞移植受者^[5-11]。人类最常见的致病性诺卡菌主要包括鼻疽诺卡菌、新复合诺卡菌、星形诺卡菌、豚鼠

耳炎诺卡菌、脓肿诺卡菌、兽医诺卡菌等。根据国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院的调查数据显示, 华南地区的移植受者 (包括 SOTR 和造血干细胞移植受者) 中, 以鼻疽诺卡菌感染最常见, 且比其他物种更容易引起中枢神经系统感染^[12-13]。

诺卡菌能够感染身体的几乎所有部位^[14-17]。其中通过呼吸道传播的肺诺卡菌病是最常见的形式, 约占诺卡菌病的 75%。此外, 肺外诺卡菌病也相对常见。其中, 超过 40% 的患者可能经历由肺部病灶血行播散到全身的播散性感染。中枢神经系统、皮肤和软组织的受累亦为诺卡菌的常见侵犯部位。诺卡菌可侵犯中枢神经系统, 多因肺部感染, 少数为原发, 侵犯脑致脑炎和 (或) 脑膜炎、颅内脓肿等; 在中枢神经系统受累的情况下, 脑脓肿为典型表现。肾是仅次于脑的常见受累部位, 也可见于心内膜、心肌和心包、肝脏、脾脏等。皮肤诺卡菌病通常由植物刺伤导致病原菌入侵引起, 或由胸壁或肺部病灶扩展所致。足诺卡菌病虽然较为少见, 但其临床表现与由放线菌或其他真菌引起的病症相似。

2 SOTR 诺卡菌病的流行病学特征

2.1 发生情况

近年来, 随着免疫诱导治疗的临床应用日趋普遍, 诺卡菌病的发生率显著增加, 已成为 SOTR 以及异基因造血干细胞移植受者重要的感染性并发症之一^[4-9]。根据现有数据, 在资源丰富的环境中, 约 1/3 诺卡菌病患者为 SOTR^[4-6]。在总体 SOTR 人群中, 诺卡菌病的发生率为 1.5%~1.8%^[14-19]。

肺为诺卡菌感染的主要部位, 在 SOTR 诺卡菌病中, 约 75% 为肺诺卡菌病^[20]。诺卡菌病的发生率因移植器官不同而异, 肾脏或肝脏移植后的发生率为 0.40%~1.21%, 而胸腔器官移植 (心脏或肺移植) 后为 1.0%~3.5%。尤其在肺移植受者中, 感染率最高可达 3.5%^[21]。相比之下, 肾脏和肝脏移植受者的感染风险相对较低, 发生率分别为 1.2% 和 1.8%^[22], 在异

基因造血干细胞移植后, 诺卡菌病的发生率为 0.3%~1.7%^[20,23-24]。诺卡菌感染可以在移植后的任何时间发生, 但在第 1 个月内很少见。发病时间从器官移植后 1 年内至 34 个月不等, 发生在 1 年内的情况多见。

2.2 危险因素

在移植受者中, 免疫抑制方案被认为是诺卡菌病发生的主要预测因子。具体来说, 高强度的钙调磷酸酶抑制剂 (包括环孢素和他克莫司)、高剂量的糖皮质激素和使用单克隆抗体等均与诺卡菌病的发生独立相关。此外, 受者年龄偏高及移植后重症监护室停留时间长, 也是诺卡菌病发生的独立危险因素。研究发现, 移植前 6 个月内巨细胞病毒感染与诺卡菌病的发生密切相关, 且巨细胞病毒感染可显著降低患者抗感染能力, 可能促进其他机会性感染的发生^[25-26]。因此, 在对移植受者进行常规管理时, 推荐对巨细胞病毒以及其他潜在共感染病原体 (如曲霉) 进行系统性筛查, 以早期识别并降低诺卡菌病的风险。

3 SOTR 诺卡菌病的诊断

3.1 宿主因素

诺卡菌病主要发生在免疫功能低下的患者中, 尤以 SOTR 为主要高风险群体^[27]。其中, 与其他 SOTR 相比, 肺移植受者的移植物通过气道持续暴露于环境病原体, 并接受更强的免疫抑制方案预防排斥反应, 因此属于诺卡菌病的更高危宿主人群^[28]。

T 细胞介导的免疫反应是宿主抵抗诺卡菌感染的重要防线, 而移植后的免疫抑制治疗对 T 细胞功能的抑制, 使 SOTR 人群成为诺卡菌局部感染及全身播散性感染高危宿主^[22]; 而且, 免疫抑制的强度直接影响宿主对诺卡菌的防御能力。大多数诺卡菌感染病例发生在移植后的第 1 年内, 是由于这一时期属于移植术后相对早期, 钙调磷酸酶抑制剂 (他克莫司或环孢素) 及糖皮质激素等免疫抑制药的使用强度大, 使 SOTR 罹患诺卡菌感染的风险更高^[29]。

除了免疫抑制状态, 共患疾病和生理因素也是 SOTR 人群罹患诺卡菌感染的关键宿主因素。例如, 移植后的糖尿病、慢性肾病以及近 6 个月内的巨细胞病毒感染等, 都属于 SOTR 人群罹患诺卡菌病的高危宿主因素^[30]。另外, 高龄、严重低蛋白血症和营养不良的 SOTR 也属于诺卡菌病的高危宿主^[31]。

3.2 病原学诊断

3.2.1 标本选择 诺卡菌病因其非特异性临床表现和影像学特征而常被漏诊或误诊。对于表现出相关临床

症状的患者, 从获得的临床样本中找到诺卡菌并鉴定诺卡菌的种类可以确诊。针对感染的部位选择标本采集部位: 肺部感染时可以选择痰液 (包括口吐痰、诱导痰)、支气管肺泡灌洗液; 怀疑血流感染或播散性感染者可以选择血液; 怀疑浆膜腔或局部组织感染者可以选择浆膜腔穿刺液或脓肿组织穿刺液; 颅内感染者可以选择脑脊液等。

3.2.2 传统检测方法 在超过 2/3 的培养阳性样本中可以观察到细长且分枝的革兰阳性杆菌。当怀疑诺卡菌病时, 应通知微生物室使用较长的孵育期 (2~3 周) 和适当的培养基, 如 Thayer-Martin 培养基或缓冲碳酸酵母提取物平板^[32-34]。

3.2.3 分子检测方法 理想情况下, 应使用分子方法对菌种进行鉴定, 还可以直接在临床样本上进行基于 16S RNA 的检测。虽然基质辅助激光解析-飞行时间质谱仪可以缩短物种鉴定的时间, 但最近研究显示, 仅有 76%~91% 的分离菌株能够正确鉴定到物种水平。以上研究表明, 在临床实践中, 分子鉴定仍然是关键^[35-37]。

3.2.4 宏基因组测序 随着分子生物学的发展, 宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 已成为迅速、可靠鉴定菌种的主流方法。与传统培养方法相比, mNGS 能够在数小时内完成检测, 显著提高了检测的灵敏度和速度, 特别适用于临床上怀疑诺卡菌感染但常规培养和涂片阴性的病例。与传统检测方法相比, mNGS 的优点包括: (1) 大大缩短了检测周期, 仅需数小时即可获得结果, 而传统培养技术需要数天甚至数周时间; (2) 显著提高诺卡菌的检出率, mNGS 对细菌检测的阳性率显著高于传统的培养及涂片, 对于那些临床怀疑诺卡菌感染, 但涂片和培养阴性的患者提供了诺卡菌感染的证据; (3) 不仅能直接检测到诺卡菌种和属, 还可以直接对菌株进行鉴定^[38-40]。

3.2.5 其他 1,3-β-D-葡聚糖 (1,3-β-D-glucan, BDG) 是一种在广泛的真菌中发现的多糖葡聚体, 可用于调查发热的免疫抑制患者。尽管最近有研究显示, BDG 在诺卡菌病患者中可能发生交叉反应。在用诺卡菌接种的脑脊液样本中直接进行 BDG 检测时也观察到类似的现象, 但仍缺乏大数据研究支持, 尚不能作为诺卡菌病的常规辅助诊断手段^[41-42]。

3.3 诺卡菌病的影像学表现

在 SOTR 中, 特别是肺移植受者, 肺诺卡菌病是最常见的感染类型。通过胸部 CT, 大约 75% 的肺诺

卡菌病患者呈现肺结节, 同时也可能观察到肺实变和(或)胸腔积液等其他征象。肺诺卡菌病 CT 表现类圆形结节团块影、可伴有空洞者, 需要和侵袭性肺真菌病或肺脓肿早期鉴别诊断, 大片实变阴影或伴有胸腔积液者, 需要和肺炎鉴别。肺诺卡菌病的临床表现通常为急性或亚急性起病, 常伴有发热, 以中热或高热多见, 伴有咳嗽、咳痰、低蛋白血症。胸部 CT 显示结节团块影、可伴有空洞, 或大片实变阴影可伴有胸腔积液者(图 1~2)(供图来自于广州医科大学附属第一医院、国家呼吸医学中心)。

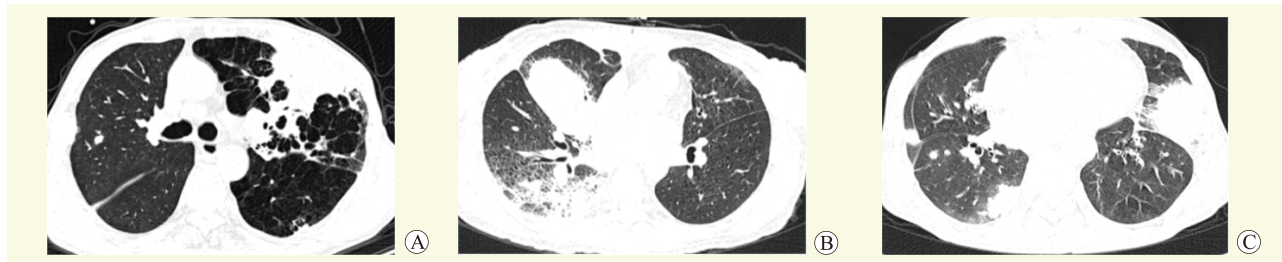
诺卡菌也常见于肺外部位, 如肝脏、肾脏以及移植术后的皮肤和周围软组织, 这些部位是诺卡菌感染的高发区。诺卡菌在这些部位的感染通常缺乏特异性表现, 使得诊断具有挑战性。图 3 和图 4 为 1 例颅内诺卡菌病患者头颅 MRI 图像及颅内脓肿穿刺液的 mNGS 检测结果。该患者女性, 32 岁, 原发病为肺淋巴管肌瘤病, 接受双肺移植术后 1 年半; 亚急性起病: 头痛、恶心、呕吐, 颅高压症状; 后出现发热及

上述症状加重; 无呼吸道症状, 肺部听诊无异常, 胸部影像学无异常(供图来自于广州医科大学附属第一医院、国家呼吸医学中心)。

4 SOTR 诺卡菌病的治疗

4.1 诺卡菌病的治疗原则

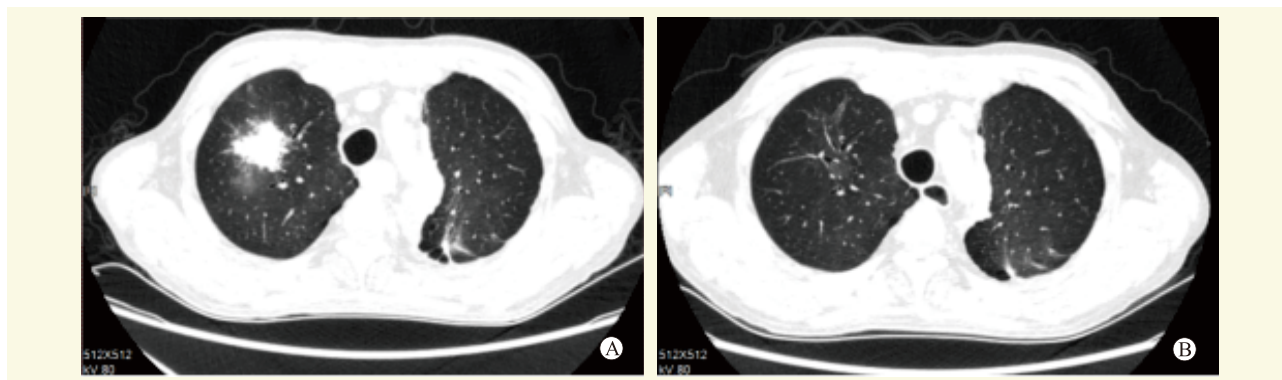
对于 SOTR 人群, 诺卡菌病治疗的总原则强调“抢先、精准、长疗程”。初始阶段, 在等待微生物学结果之前, 应该抢先予以经验性治疗策略, 当药敏试验结果出来后, 根据菌种鉴定和抗生素敏感性测试结果调整为精准化抗感染治疗方案。在 SOTR 及其他免疫缺陷患者中, 抗微生物治疗不应该等待药敏试验, 应在诊断或高度疑似诺卡菌病后尽快开始经验性治疗。经验性治疗药物选择的主要原则包括: 对大多数诺卡菌的菌种具有活性且能有效地到达感染部位。在缺乏前瞻性干预性研究的情况下, 抗微生物治疗的选择基于微生物学数据、体内动物研究和临床病例系列研究。因此, 经验性治疗旨在挽救患者生命, 精准



注: A 图为慢性阻塞性肺疾病患者接受右侧单肺移植术后 7 个月左右, 左上肺(自体肺)实变影半空洞出现; B 图为淋巴瘤接受异基因造血干细胞移植后 3 年余, 右中肺和下肺均出现实变影; C 图为特发性纤维化患者接受双肺移植术后 1 年余, 左上肺实变影、右肺多发团块影及实变影。

图 1 肺诺卡菌病的胸部 CT 表现

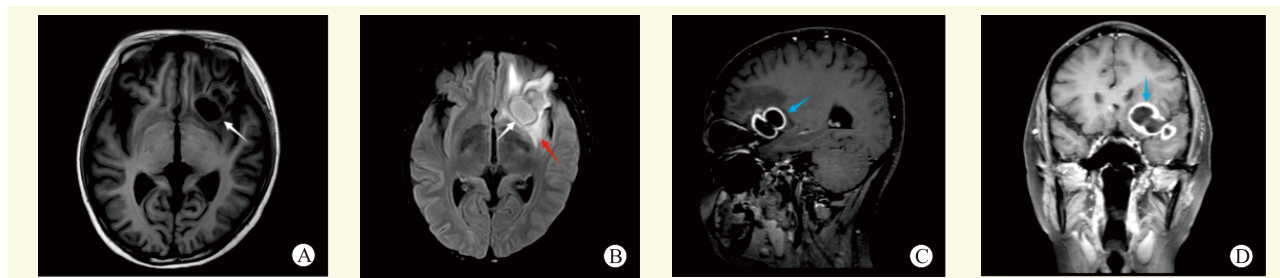
Figure 1 Chest CT manifestations of pulmonary nocardiosis



注: A 图为右上肺团块实变影; B 图为经治疗后病灶完全吸收消散。

图 2 肾移植受者肺诺卡菌病治疗前后胸部 CT 表现

Figure 2 Chest CT manifestations of a kidney transplant recipient with pulmonary nocardiosis before and after treatment



注：A 图为 T1WI 序列（横断位），病灶内呈低信号，壁呈等信号（白色箭头）；B 图为 T2WI 压脂序列（横断位），病灶内呈稍高信号，壁呈低信号（白色箭头），周围可见大片状水肿（红色箭头）；C 图为 T1WI 增强序列（矢状位），增强后囊壁呈环状明显强化，壁光滑，厚度均匀（蓝色箭头）；D 图为 T1WI 增强序列（冠状位），增强后囊壁呈环状明显强化，壁光滑，厚度均匀（蓝色箭头）。

图 3 颅内诺卡菌患者的 MRI 图像

Figure 3 MRI imaging of the patient with intracranial nocardiosis

属/Genus				种/Species		
类型 Type	属名 Genus name	相对丰度 Relative abundance	序列数 Number of sequences	种名 Species name	鉴定置信度 Identification confidence	序列数 Number of sequences
G ⁺	诺卡菌属 <i>Nocardia</i>	98.3%	11 492	鼻疽诺卡菌 <i>Nocardia farcinica</i>	99%	9 425

图 4 颅内诺卡菌感染患者的病原体检测结果

Figure 4 Pathogen results of the patient with intracranial nocardiosis

治疗依靠菌种鉴定及药敏结果^[1-3,14-19,43-45]。

4.2 经验性治疗药物

常见对诺卡菌有活性的药物主要包括七类：

- （1）磺胺类抗菌药物，包括复方磺胺甲噁唑和磺胺嘧啶，前者也是目前推荐治疗诺卡菌病的一线药物；
- （2）碳青霉烯类抗生素，但仅限于其中的亚胺培南、美罗培南；
- （3）氟喹诺酮类药物，包括莫西沙星、加替沙星、奈诺沙星、环丙沙星等；
- （4）氨基

苷类药物，包括阿米卡星、奈替米星、妥布霉素、依替米星等；（5）四环素类药物中的米诺环素、替加环素、多西环素、依拉环素；（6）噁唑酮类抗生素如利奈唑胺、康替唑胺、特地唑胺等；（7）头孢类抗生素的注射剂，但限于头孢西丁钠、头孢噻肟、头孢哌酮钠等。目前，在上述几大类抗生素中，唯一能够覆盖诺卡菌的所有菌株、未发现耐药者，属于噁唑酮类抗生素（表 1）。因此，在药敏试验结果出来之

表 1 诺卡菌对常见抗菌药物的敏感性

Table 1 Sensitivity of *Nocardia* to common antibiotics

抗菌药物	脓肿诺卡菌	皮疽诺卡菌	星形诺卡菌	复合体	巴西诺卡菌	南非诺卡菌	豚鼠耳炎诺卡菌	盖尔森基兴诺卡菌
复方磺胺甲噁唑	S	V	S	S	S	S	S	S
亚胺培南	V	V	S	R	S	R	V	V
阿米卡星	S	S	S	S	V	S	S	S
米诺环素	V	V	V	V	V	V	V	V
头孢曲松钠	S	R	S	V	S	R	S	S
环丙沙星	R	V	R	R	S	V	R	R
阿莫西林-克拉维酸钾	S	V	R	S	V	R	V	V
利奈唑胺	S	S	S	S	S	S	S	S
莫西沙星	R	S	R	V	S	V	V	V
克拉霉素/阿奇霉素	R	R	S	R	R	V	R	R
替加环素 ^a	S	R	V	S	X	X	X	V

注：S为敏感，R为耐药，V为可变，X为没有足够的获得准确的结果。^a为替加环素的药敏试验结果尚无明确的判定标准，上述结果以最低抑菌浓度≤1 mg/L作为敏感界值。

前, 不应将头孢菌素类和(或)碳青霉烯类作为单药治疗, 因为有相当比例的耐药菌株。相反, 联合磺胺类药物、噁唑酮类药物相对安全, 基本能达到对所有诺卡菌种有活性^[14-19]。对于诺卡菌血流感染、播散性感染、颅内感染或重症诺卡菌肺病者, 初始经验性治疗建议 ≥ 2 种抗生素的联合治疗, 其中, 至少包括复方磺胺甲噁唑和(或)噁唑酮类抗生素, 后续根据患者的临床转归及药敏试验对抗生素予以调整; 如果药敏试验结果及患者的治疗反应性理想、对药物的耐受性良好, 可以降阶梯改为选择单药抗生素^[44-45]。

4.3 药物方案的综合考量

诺卡菌病通常需要长期治疗。在选择治疗药物时, 需要综合考虑药物的可及性、经济成本、相关不良反应, 以及与常用药物的相互作用等因素。以利奈唑胺为代表的噁唑酮类药物, 虽然对所有的诺卡菌都保持敏感性, 但其骨髓抑制的不良反应(最常见依次表现为血小板减少、白细胞降低、贫血等)是限制其长期使用的主要障碍, 许多患者因为不良反应而停止用药, 导致治疗失败。新型噁唑酮类抗生素康替唑胺和利奈唑胺相比, 骨髓抑制不良反应显著降低。国内对于肺移植术后诺卡菌病的单中心研究显示, 患者接受康替唑胺治疗, 可以耐受长疗程治疗, 从而提高患者治疗的有效性, 降低病死率。特地唑胺是同类抗生素(噁唑烷酮类)中的一种较新的药物, 可能是一种治疗选择。尽管特地唑胺在健康受试者中的耐受性良好, 但在移植受者中的治疗, 需要进行大规模研究评估其最低抑菌浓度。

复方磺胺甲噁唑虽然是目前指南推荐的一线用药, 但对部分诺卡菌如皮疽诺卡菌存在耐药, 且具有多种不良反应如剥脱性皮炎、骨髓抑制、肾损伤等, 而且, 磺胺类药物与SOTR常用的钙调磷酸酶抑制剂(包括环孢素和他克莫司)等合并用药, 会使肾损伤的风险显著升高。噁唑酮类药物除了本身的不良反应以外, 还影响骨骼的生长发育, 因此, 对于儿童患者的使用受到一定的限制。

氨基苷类药物如阿米卡星对于肾功能的损害和对于神经系统的损害致听力下降等不良反应, 限制其长期使用, 而且此类药物没有口服制剂, 只有针剂, 不适合长疗程治疗。另外, 阿米卡星和利奈唑胺体外药敏试验结果提示, 两种药物联合使用可能会有一定的拮抗作用, 因此, 不建议联合使用。

四环素类药物如替加环素在肺组织浓度低, 而且存在严重的肝功能损害、出凝血功能异常、诱发胰腺

炎等不良反应, 而且替加环素只有针剂, 缺乏口服制剂, 其同类口服药物米诺环素根据药敏结果, 可以作为联合治疗或其他药物的短程替代治疗, 但也需要关注其不良反应^[14-19]。头孢菌素类和(或)碳青霉烯类作为超广谱抗生素, 不建议积极使用, 而且, 这类抗生素对诺卡菌有相当比例的耐药菌株^[44-45]。因此, 仅建议用作对于重症患者起始治疗方案中的联合用药选择。

4.4 药物治疗的疗程

诺卡菌病的治疗用药通常需要长疗程, 具体疗程长度主要取决于感染的部位。播散性诺卡菌病的疗程需要长于单个部位的诺卡菌病的疗程, 总体治疗持续时间取决于是否涉及中枢神经系统。初始治疗建议予以静脉用药, 随着患者病情的改善以及菌株对口服药物显示出良好的生物利用度后, 则可以从静脉治疗转为口服治疗^[43]。在肺部或皮肤受累的情况下通常建议使用2~3周的静脉抗生素治疗(中枢神经系统诺卡菌病可延长至6周)。近年来的研究显示, SOTR肺诺卡菌病的抗生素治疗持续时间通常设定为6个月, 中枢神经系统感染或播散性感染长需要更长时间, 9个月甚至1年。然而, 最近一项意大利研究表明, 在心脏移植受者中, 较短的治疗时间(<120 d)是否增加复发的风险尚存在争议^[44]。由于明显的选择偏倚, 不可能为所有诺卡菌病患者推荐<120 d的治疗方案^[45-47]。在完成抗生素治疗后, 是否应使用二级预防措施以避免复发或再感染是一个常见的问题, 如使用长期低剂量的抗生素。目前没有明确的指南建议在所有诺卡菌病患者中使用二级预防治疗。决定是否使用二级预防治疗应基于个体患者的情况, 包括原发病情况、免疫抑制状态和复发风险。

4.5 诺卡菌病的外科治疗

对于诺卡菌脓肿的情况, 应考虑进行手术或介入引流。关于脑脓肿患者, 回顾性研究发现, 与仅接受抗生素治疗的患者相比, 接受引流和药物联合治疗的患者预后更好。然而, 由于病例数很少, 这些研究存在明显的选择偏倚, 很难得出确定的结论。根据文献报道及国内的诊治经验, 建议在大脑病变、缺乏微生物学诊断或经过数周的针对性抗微生物治疗后病情恶化的情况下, 应考虑及时进行脓肿引流。

5 小结

诺卡菌病作为机会性感染性疾病, 容易在免疫功能低下患者中发生, SOTR是诺卡菌病的主要发生群体。既往诺卡菌病诊断比较困难, 随着mNGS等分

子生物学检测手段的应用,诺卡菌病的诊断率显著提高。诺卡菌不但容易导致肺部坏死性病变,也很容易累及其他器官组织感染甚至全身播散性感染,病死率高。肺部是诺卡菌病最常见的受累器官,肺诺卡菌病典型的影像学表现主要为肺部团块状渗出实变阴影及坏死后空洞形成。SOTR 诺卡菌病的治疗需要抢先、精准、长疗程,在长程治疗的同时应该关注药物的不良反应及药物之间的相互作用。对于每例患者根据临床具体情况予以精准化抗感染治疗方案,可以改善预后。

参考文献:

- [1] FAN N, FANG H, HUANG F, et al. Metagenome next-generation sequencing plays a key role in the diagnosis and selection of effective antibiotics on the treatment of *Nocardia pneumonia*: a case report[J]. *Front Med*, 2024, 11: 1373319. DOI: 10.3389/fmed.2024.1373319.
- [2] BRUGNOLI B, SALVATI L, DI LAURIA N, et al. Disseminated nocardiosis and anti-GM-CSF antibodies[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024, 43(5): 1003-1007. DOI: 10.1007/s10096-024-04785-z.
- [3] 叶涛, 杨杰, 黎小香. 诺卡菌病的诊治进展[J]. *内科*, 2023, 18(2): 158-160,172. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2023.02.13.
YE T, YANG J, LI XX. Progress in diagnosis and treatment of *Nocardia* disease[J]. *Intern Med China*, 2023, 18(2): 158-160,172. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2023.02.13.
- [4] WANG S, WANG P, LIU J, et al. Molecular detection of *Nocardia*: development and application of a real-time PCR assay in sputum and bronchoalveolar lavage fluid samples[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2023, 42(7): 865-872. DOI: 10.1007/s10096-023-04619-4.
- [5] LASAGNA A, ARLUNNO B, IMARISIO I. A case report of pulmonary nocardiosis during pembrolizumab: the emerging challenge of the infections on immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(17): 1369-1375. DOI: 10.2217/imt-2022-0152.
- [6] LI J, LAU C, ANDERSON N, et al. Multispecies outbreak of *Nocardia* infections in heart transplant recipients and association with climate conditions, Australia[J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(11): 2155-2164. DOI: 10.3201/eid2811.220262.
- [7] SERINO M, SOUSA C, REDONDO M, et al. *Nocardia* spp. isolation in chronic lung diseases: are there differences between patients with pulmonary nocardiosis and *Nocardia* colonization?[J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 133(5): 3239-3249. DOI: 10.1111/jam.15778.
- [8] YEOH K, GLOBAN M, NAIMO P, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of referred *Nocardia* isolates in Victoria, Australia 2009–2019[J]. *J Med Microbiol*, 2022, 71(8). DOI: 10.1099/jmm.0.001581.
- [9] LI Z, LI Y, LI S, et al. Identification of a novel drug-resistant community-acquired *Nocardia* spp. in a patient with bronchiectasis[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1346-1355. DOI: 10.1080/22221751.2022.2069514.
- [10] SINGH RK. Lymphocutaneous nocardiosis in a patient with human immunodeficiency/tuberculosis coinfection[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22022. DOI: 10.7759/cureus.22022.
- [11] KUDRU CU, KUMAR A, CHAWLA K, et al. A ten-year retrospective analysis of nocardiosis in a tertiary care center of South-coastal India[J]. *Infez Med*, 2021, 29(4): 600-608. DOI: 10.53854/liim-2904-14.
- [12] XU Y, LIAN QY, CHEN A, et al. Clinical characteristics and treatment strategy of nocardiosis in lung transplant recipients: a single-center experience[J]. *IDCases*, 2023, 32: e01758. DOI: 10.1016/j.idcr.2023.e01758.
- [13] 练巧燕, 陈奥, 徐鑫, 等. 肺移植受者诺卡菌感染 5 例临床分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(7): 417-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20200303-00055.
LIAN QY, CHEN A, XU X, et al. Clinical analysis of *Nocardia* infection in lung transplant recipient: a report of five cases[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2021, 42(7): 417-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20200303-00055.
- [14] DING J, MA B, WEI X, et al. Detection of *Nocardia* by 16S ribosomal RNA gene PCR and metagenomic next-generation sequencing (mNGS)[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 768613. DOI: 10.3389/fcimb.2021.768613.
- [15] WEI M, XU X, YANG J, et al. MLSA phylogeny and antimicrobial susceptibility of clinical *Nocardia* isolates: a multicenter retrospective study in China[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 342. DOI: 10.1186/s12866-021-02412-x.
- [16] ANAGNOSTOU T, ARVANITIS M, KOURKOUMPETIS TK, et al. Nocardiosis of the central nervous system: experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature[J]. *Medicine*, 2014, 93(1): 19-32. DOI: 10.1097/MD.000000000000012.
- [17] YADAV P, KUMAR D, MEENA DS, et al. Clinical features, radiological findings, and treatment outcomes in patients with pulmonary nocardiosis: a retrospective analysis[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17250. DOI: 10.7759/cureus.17250.
- [18] RINGER M, RADCLIFFE C, KERANTZAS CA, et al. Nocardiosis and elevated beta-d-glucan in solid organ transplant recipients[J]. *IDCases*, 2021, 26: e01322. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01322.
- [19] 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. DOI: 10.1159/000516864.
- [20] RESTREPO A, CLARK NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Nocardia infections in solid organ transplantation: guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13509. DOI: 10.1111/ctr.13509.
- [21] MATCHETT C, DJAMALI A, MANDELBROT D, et al. *Nocardia* infection in kidney transplant recipients: a single-center experience[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(6): e13192. DOI: 10.1111/tid.13192.

- [22] 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.
- [23] COLANERI M, LOMBARDI A, MOREA A, et al. An eight-year experience of Nocardia infection in Italy: does immunosuppression matter?[J]. *New Microbiol*, 2021, 44(2): 111-116.
- [24] LAFONT E, CONAN PL, RODRIGUEZ-NAVA V, et al. Invasive nocardiosis: disease presentation, diagnosis and treatment - old questions, new answers?[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 4601-4613. DOI: 10.2147/IDR.S249761.
- [25] KIM S, SHI HJ, JEON CH, et al. Clinical characteristics of nocardiosis: a multicenter retrospective study in Korea[J]. *Infect Chemother*, 2023, 55(4): 431-440. DOI: 10.3947/ic.2023.0032.
- [26] MÜLLER L, DI BENEDETTO S. Immunosenescence and cytomegalovirus: exploring their connection in the context of aging, health, and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 753. DOI: 10.3390/ijms25020753.
- [27] YU X, HAN F, WU J, et al. Nocardia infection in kidney transplant recipients: case report and analysis of 66 published cases[J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13(4): 385-391. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00607.x.
- [28] GOODLET KJ, TOKMAN S, NASAR A, et al. Nocardia prophylaxis, treatment, and outcomes of infection in lung transplant recipients: a matched case-control study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(2): e13478. DOI: 10.1111/tid.13478.
- [29] FREIBERG JA, SAHARIA KK, MORALES MK. An unusual case of nocardia cyriaciageorgica presenting with spinal abscesses in a renal transplant recipient and a review of the literature[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(1): e13025. DOI: 10.1111/tid.13025.
- [30] YETMAR ZA, WILSON JW, BEAM E. Recurrent nocardiosis in solid organ transplant recipients: an evaluation of secondary prophylaxis[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(6): e13753. DOI: 10.1111/tid.13753.
- [31] COUSSEMENT J, LEBEAUX D, VAN DELDEN C, et al. Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter European case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(3): 338-345. DOI: 10.1093/cid/ciw241.
- [32] OLIVEIRA CABRITA BM, CORREIA S, JORDÃO S, et al. Pulmonary nocardiosis: a single center study[J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 31: 101175. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101175.
- [33] HU Y, ZHU Y, LI C, et al. Evaluation of BACTEC MGIT 960 system for recovery of Nocardia from clinical specimens[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2023, 106(4): 115989. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115989.
- [34] GAO L, YANG T, ZHANG X, et al. Rapid detection of pulmonary nocardiosis by metagenomic next generation sequencing[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2023, 106(2): 115928. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115928.
- [35] CARRASCO G, DE DIOS CABALLERO J, GARRIDO N, et al. Shortcomings of the commercial MALDI-TOF MS database and use of MLSA as an arbiter in the identification of nocardia species[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 542. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00542.
- [36] SALAZAR REINOSO FR, ROMERO-SANTANA GS, MAWYIN JUEZ AE, et al. Brain abscess due to Nocardia asiatica in a 63-year-old patient with adult-onset still disease: a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2023, 11(1): e6816. DOI: 10.1002/ccr3.6816.
- [37] SAUNIER F, GRANGE S, RIGAILL J, et al. Bacteremia and adrenal gland abscess due to Nocardia cyriaciageorgica: a case report and review[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 966. DOI: 10.1186/s12879-022-07839-9.
- [38] LIAN QY, CHEN A, ZHANG JH, et al. High-throughput next-generation sequencing for identifying pathogens during early-stage post-lung transplantation[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 348. DOI: 10.1186/s12890-021-01723-z.
- [39] JU CR, LIAN QY, GUAN WJ, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosing infections in lung transplant recipients: a retrospective study[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10265. DOI: 10.3389/ti.2022.10265.
- [40] LIANG Y, LIN M, QIU L, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with Nocardia genus detection by metagenomic next generation sequencing in a tertiary hospital from southern China[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 772. DOI: 10.1186/s12879-023-08615-z.
- [41] FINKELMAN MA. Specificity influences in (1→3)-β-d-glucan-supported diagnosis of invasive fungal disease[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 7(1): 14. DOI: 10.3390/jof7010014.
- [42] LIU A, LIU X, LU Y, et al. Two chronically misdiagnosed patients infected with Nocardia cyriaciageorgica accurately diagnosed by whole genome resequencing[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1032669. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1032669.
- [43] LAM JC, CHAN WW, WALSH JF. Disseminated nocardiosis in an immunocompetent host with occupational exposure[J]. *IDCases*, 2022, 30: e01620. DOI: 10.1016/j.idcr.2022.e01620.
- [44] BESTEIRO B, COUTINHO D, FRAGOSO J, et al. Nocardiosis: a single-center experience and literature review[J]. *Braz J Infect Dis*, 2023, 27(5): 102806. DOI: 10.1016/j.bjid.2023.102806.
- [45] LEBEAUX D, FREUND R, VAN DELDEN C, et al. Outcome and treatment of nocardiosis after solid organ transplantation: new insights from a European study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(10): 1396-1405. DOI: 10.1093/cid/cix124.
- [46] MARGALIT I, LEBEAUX D, TISHLER O, et al. How do I manage nocardiosis?[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(4): 550-558. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.019.
- [47] YETMAR ZA, CHALLENGER DW, SEVILLE MT, et al. Outcomes of nocardiosis and treatment of disseminated infection in solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2023, 107(3): 782-791. DOI: 10.1097/TP.0000000000004343.

(收稿日期: 2024-07-30)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)