

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222887

· 论 著 ·

肺奴卡菌病合并曲霉感染 2 例并文献复习

王传海,李 霜,张 建,扈晓静

(胜利油田中心医院呼吸与危重症医学科,山东 东营 257034)

[摘 要] 总结肺奴卡菌病合并曲霉感染的临床特点,提高对该疾病的诊治水平。报告 2 例肺奴卡菌病合并曲霉感染病例。以奴卡、曲霉组合为检索词,在万方数据库和中国知网检索到 6 篇中文文献;以 nocardiosis、aspergillosis 在 PubMed、Web of Science 数据库检索到 17 篇国外文献,进行文献复习。综合既往文献报道的病例及本组 2 例患者,共计 27,其中男性 15 例,女性 12 例。除 1 例溺水者外,23 例存在免疫受损,3 例合并结构性肺病基础,临床特征和影像学表现均缺乏特异性;初始抗感染失败后,及时获取病原学证据,针对肺奴卡菌病和曲霉进行治疗后,大多数患者预后良好。肺奴卡菌病可能合并曲霉感染,易发生于免疫受损或结构性肺病患者,尤其是糖皮质激素使用者中,及早获取病原学结果,以获得早期诊断和治疗,对改善预后意义重大。

[关 键 词] 肺奴卡菌病;侵袭性肺曲霉菌病;免疫缺陷;预后

[中图分类号] R519 R563.1

Pulmonary nocardiosis complicated with *Aspergillus* infection: two cases report and literature review

WANG Chuan-hai, LI Shuang, ZHANG Jian, HU Xiao-jing (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257034, China)

[Abstract] To summarize the clinical characteristics of pulmonary nocardiosis complicated with *Aspergillus* infection and improve the diagnosis and treatment of this disease. Two cases of pulmonary nocardiosis complicated with *Aspergillus* infection were reported. With the combination of “*Nocardia*” and “*Aspergillus*” as the key words, 6 Chinese literatures were retrieved from Wanfang Database and China National Knowledge Infrastructure; 17 foreign literatures were retrieved from PubMed and Web of Science with “*nocardiosis*” and “*aspergillosis*”. Combined with the previously reported literatures and 2 patients in this report, a total of 27 cases (15 males and 12 females) were analyzed, besides 1 patient after a near-drowning incident, 23 patients had immune impairment and the rest 3 patients had underlying structural pulmonary diseases. Their clinical characteristics and imaging manifestations were nonspecific. After failure in initial anti-infection, pathogenic evidence was obtained timely, most patients had good prognosis after treatment against pulmonary nocardiosis and *Aspergillosis*. Pulmonary nocardiosis may be associated with *Aspergillus* infection, which is prone to occur in patients with immune impairment or structural pulmonary diseases, especially among glucocorticoid users. Rapid pathogenic detection to obtain early diagnosis and treatment is of great importance to improve prognosis.

[Key words] pulmonary nocardiosis; invasive pulmonary aspergillosis; immunodeficiency; prognosis

免疫抑制患者容易发生机会性致病菌感染。奴卡菌是一种少见的革兰阳性菌,可引起局部或播散性器官感染,通常发生于免疫受损患者。曲霉是一类广泛存在于自然界的真菌,主要侵袭肺部,属于条

[收稿日期] 2022-05-13

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(202103020493)

[作者简介] 王传海(1987-),男(汉族),山东省枣庄市人,主治医师,主要从事呼吸系统感染性疾病研究。

[通信作者] 扈晓静 E-mail: hxj784317266@126.com

件致病菌。两者具有相似的危险因素,如长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂、实体器官移植、血液系统肿瘤、糖尿病、结构性肺病等。肺奴卡菌病和侵袭性肺曲霉病虽均属于肺部机会性感染病,但两者混合感染少见,临床诊治复杂,现报告某院收治的 2 例肺奴卡菌病合并曲霉感染患者的临床特点,并结合国内外文献进行复习,以提高对该疾病的诊治水平。

1 临床资料

1.1 病例 1 患者女性,53 岁,因“反复咳嗽、咳痰、咯血 20 余年,加重 1 周”入院。患者 20 余年来反复出现阵发性咳嗽,咳黄色黏痰,伴有咯血,曾多次住院,诊断为“支气管扩张症并感染”,给予抗感染、祛痰、止血等治疗。1 周前感冒后再次出现上述症状,每日咯血量约 1~2 mL,为求进一步诊治以支气管扩张症并感染收入院。既往无吸烟饮酒史。入院查体:体温 36℃,脉搏 88 次/分,呼吸 18 次/分,血压 126/77 mmHg,未吸氧下经皮脉搏氧饱和度为 96%,急性病容,咽充血,双侧扁桃体 II 度肿大,表面无脓点,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音,未闻及胸膜摩擦音,心脏、腹部查体阴性,双下肢无水肿。

入院后辅助检查:血常规白细胞计数 $4.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 60.2%,血红蛋白 129 g/L,血小板 $185 \times 10^9/L$ 。血沉 10 mm/h,C 反应蛋白(CRP)3.5 mg/L,降钙素原 0.24 ng/mL。血清(1,3)- β -D 葡聚糖试验(G 试验)、曲霉菌血清学试验、结核菌素试验(PPD 试验)、呼吸道病原体 IgM 抗体(呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒、肺炎衣原体、肺炎支原体、嗜肺军团菌)阴性,痰细菌+真菌培养未查见致病菌,痰抗酸染色、真菌涂片镜检阴性。胸部 CT:双肺下叶部分支气管扩张,周围见斑片状密度增高影,边界模糊,见图 1(A、B)。

入院后给予头孢哌酮/舒巴坦(3.0 g,q12h)、莫西沙星(0.4 g,qd)抗感染治疗,溴己新(4 mg,bid)祛痰、酚磺乙胺(0.5 g,bid)止血治疗。患者仍有频繁咳嗽,咳黄黏痰。入院后第 4 天行支气管镜检查:右侧各级支气管、左肺上叶支气管未见异常;左肺下叶支气管口聚集褐色黏稠痰,生理盐水冲洗后见痰液主要自下叶基底段溢出,吸引干净后,下叶基底段管口通畅,未见新生物,基底段各亚段黏膜充血,管腔稍狭窄,于内基底段、外基底段管口黏膜处活检送病理,灌洗液、刷检物送病原学检查。支气管肺泡灌洗液(BALF)半乳甘露聚糖试验(GM 试验)0.71

$\mu g/L$ (正常 $<0.65 \mu g/L$),BALF 培养示盖尔森基兴奴卡菌,刷检物培养示烟曲霉菌,BALF、刷检物均未查见抗酸杆菌。经支气管镜肺活检病理:送检物为少量支气管黏膜,黏膜呈慢性炎症,可见淋巴细胞、浆细胞及少量单核细胞、嗜酸性粒细胞浸润。诊断为肺奴卡菌病合并曲霉感染,遂停用头孢哌酮/舒巴坦、莫西沙星,更改为复方磺胺甲噁唑(TMP/SMX,2 片,q8h)、阿米卡星(0.4 g,qd)、伏立康唑(0.2 g,q12h)。患者咳嗽、咳痰症状减轻,咯血停止,出院后口服 TMP/SMX(2 片,q8h)、伏立康唑(0.2 g,q12h)治疗,2 个月后随访无咳嗽、咳痰、咯血等症状,复查胸部 CT 较前明显吸收,见图 1(C、D)。

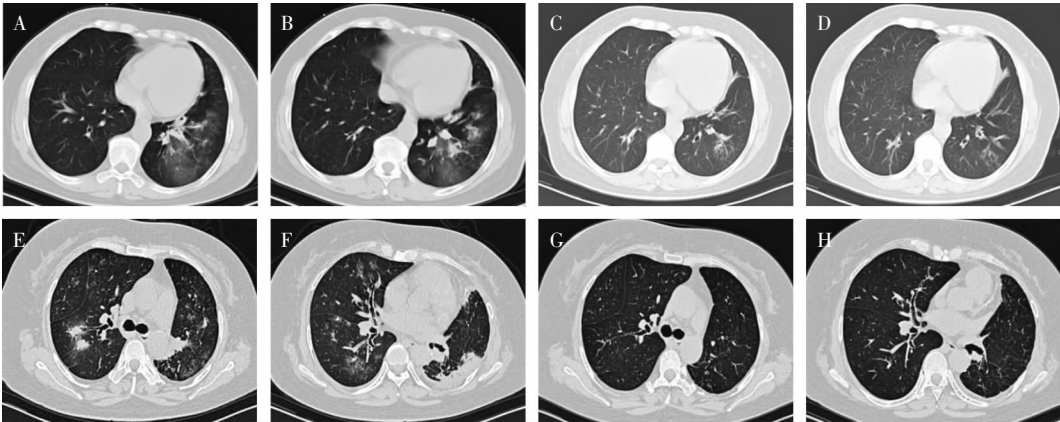
1.2 病例 2 患者女性,50 岁,因“发热、咳嗽、咳痰、喘憋 6 d”入院。6 d 前受凉后出现发热,体温最高 40.5℃,伴有畏寒、寒战,出现阵发性咳嗽,痰为黄色脓痰,自服阿莫西林、复方甘草片,症状渐加重,为进一步诊治以肺炎收入院。既往有支气管哮喘病史 40 余年,平常间断吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂;12 年前因反复支气管扩张症并感染行左肺下叶切除术;抗磷脂抗体综合征病史 4 个月,目前口服泼尼松(10 mg,qd)、阿司匹林(100 mg,qd)、羟氯喹(0.2 g,bid)治疗。入院查体:体温 37.4℃,脉搏 84 次/分,呼吸 23 次/分,血压 114/66 mmHg,未吸氧下经皮脉搏氧饱和度 92%。神志清,精神差,急性热病容,浅表淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音粗,可闻及干湿性啰音,未闻及胸膜摩擦音,心脏、腹部查体阴性,双下肢无水肿。

入院后辅助检查:血常规示白细胞 $22.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 85.5%,血红蛋白 124 g/L,血小板 $161 \times 10^9/L$,血沉 46 mm/h,CRP 160.67 mg/L,降钙素原 1.07 ng/mL。血清真菌 G 试验、曲霉菌血清学试验、PPD 试验、血培养、呼吸道病原体 IgM 抗体(呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒、肺炎衣原体、肺炎支原体、嗜军团菌)阴性,清蛋白 27.6 g/L,抗心磷脂抗体 $>300 AU/mL$,抗 SS-A/Ro60kD 抗体弱阳性。连续 2 次痰培养为烟曲霉菌(痰涂片白细胞 10~25、上皮细胞 <10 /低倍镜)。胸部 CT 示:双肺多发斑片状、结节状密度增高,边界模糊,局部呈实变表现,纵隔见多发增大淋巴结,双侧胸膜增厚,见图 1(E、F)。

入院后给予左氧氟沙星(0.5 g,qd)、哌拉西林/他唑巴坦(3.375 g,q12h)抗感染,氨溴索(30 mg,bid)祛痰,雾化布地奈德+异丙托溴铵(前者 1 mg,后者 500 μg ,bid)平喘,口服泼尼松(10 mg,qd)、阿

司匹林(100 mg,qd)、羟氯喹(0.2 g,bid)。患者仍有反复发热,咳嗽、喘憋症状较前加重,入院后第 5 天行支气管镜检查:右侧各叶段支气管未见异常,左肺下叶见手术盲端,左肺上叶各叶段通畅,见少许黄白色分泌物,于右肺上叶后端、左肺舌叶给予灌洗并送病原学检测。BALF 细菌培养烟曲霉菌,肺泡灌洗液宏基因组二代测序为脓肿奴卡菌和烟曲霉。

颅脑 MRI 未见异常。停用左氧氟沙和哌拉西林/他唑巴坦,更换为 TMP/SMX(2 片,q8h)、伏立康唑(0.2 g,q12h)治疗,患者体温降至正常,咳嗽、喘憋症状逐渐缓解,出院后继续口服 TMP/SMX(2 片,q8h)、伏立康唑(0.2 g,q12h)。1 个月后复查胸部 CT 示:双肺感染较前明显吸收,见图 1(G、H)。



注:A、B 为病例 1 入院时,左肺下叶见多发斑片状磨玻璃影,支气管管壁增粗;C、D 为病例 1 治疗 2 个月后,左肺下叶磨玻璃影明显吸收;E、F 为病例 2 治疗前,双肺见多发结节状、斑片状高密度影,边缘模糊,左肺下叶胸膜下呈局部实变,内见支气管充气征改变;G、H 为病例 2 治疗 1 个月后复查,双肺结节、实变较前吸收。

图 1 两例患者胸部 CT 检查结果

Figure 1 Chest CT examination results of two patients

2 文献复习

截至 2022 年 1 月 31 日,以奴卡、曲霉组合为关键词,在万方数据库和中国知网进行检索。以 no-cardiosis、aspergillosis 为关键词,在 PubMed、Web of Science 数据库进行检索,除临床资料不完整和非英语文献外,共检索到 6 篇中文文献^[1-6]和 17 篇外文文献^[7-23]并获取全文,收集所有患者的临床资料进行分析,包括基线资料、临床症状、影像学表现、治疗及转归。报道的病例结合本组 2 例总共 27 例患者的临床特征,见表 1。其中男性 15 例,女性 12 例;年龄 15~92 岁,平均(52.9±15.6)岁。除 1 例溺水者外^[12],23 例为有基础疾病(包括实体器官移植、血液系统肿瘤、结缔组织病等)的免疫功能受损

患者,3 例有慢性肺病基础(如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、支气管扩张),长期使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂者占 77.8%(21/27)。临床症状主要为咳嗽、咳痰、发热,部分患者可有活动后气促、咯血、胸痛,严重者可出现呼吸衰竭、感染性休克。影像学表现以实变、结节、空洞为主,空洞大小不等,可单发或多发,以中下肺叶多见。BALF 和痰培养是最主要的病原学标本来源,其他还有肺穿刺组织、血培养、胸腔积液、淋巴结、尸检等。除 2 例不详外,其余 25 例均接受针对奴卡菌和曲霉菌的抗感染治疗。奴卡菌以 TMP/SMX 单药或联合用药为主;曲霉菌以使用伏立康唑最常见,部分患者使用两性霉素 B、伊曲康唑。大多数患者(21/27)预后良好,4 例患者死于重症感染、感染性休克、多脏器功能衰竭^[5,8,20,22]。

表 1 27 例肺奴卡菌病合并曲霉感染患者的临床资料

Table 1 Clinical data of 27 cases of pulmonary nocardiosis complicated with *Aspergillus* infection

病例	性别	年龄 (岁)	基础疾病	免疫抑制剂	奴卡菌菌种(标本)	曲霉菌菌种(标本)	影像学	治疗方案	预后
1	女	53	支气管扩张症	无	盖尔森基兴奴卡菌 (BALF)	烟曲霉(气管镜刷 检物)	左肺下叶斑片状磨 玻璃影	TMP/SMX + 阿米卡星 + 伏立康唑	好转
2	女	50	支气管哮喘、抗磷 脂抗体综合征	糖皮质激素、羟氯 喹	脓肿奴卡菌 (BALF)	烟曲霉(BALF)	左肺下叶实变,双肺 多发结节+斑片影	TMP/SMX + 伏立康唑	好转
3	女	54	ABPA	糖皮质激素	盖尔森基兴奴卡菌 (痰)	烟曲霉(痰)	右肺下叶实变,双肺 散在斑片影	TMP/SMX + 美罗培南 + 伊曲康唑	好转
4	男	50	白血病、白塞病	化学治疗、糖皮质 激素、甲氨蝶呤	鼻疽奴卡菌(血液 + 痰)	烟曲霉(肺组织)	双肺实变 + 结节 + 空洞	TMP/SMX + 莫西沙星 + 伏立康唑	死亡
5	女	57	支气管哮喘	糖皮质激素	NA(痰)	烟曲霉(痰)	双肺下叶实变 + 空 洞	TMP/SMX + 美罗培南 + 阿米卡星 + 伏立康唑	好转
6	男	46	GPA、鼻咽癌放射 化学治疗史	糖皮质激素	NA(BALF)	NA(GM 阳性)	双肺下叶实变	TMP/SMX + 阿米卡星 + 亚胺培南 + 伏立康唑	好转
7	男	51	类风湿性关节炎	糖皮质激素	NA(痰)	烟曲霉(肺组织)	双肺多发斑片影 + 结节 + 空洞	TMP/SMX + 伏立康唑	NA
8	男	66	肾病综合征	糖皮质激素、雷公 藤、环磷酰胺	NA(痰)	NA(痰)	双肺多发斑片影 + 结节 + 空洞	美罗培南 + 利奈唑胺 + 左氧氟沙星 + 伏立康唑	好转
9	女	56	支气管哮喘	无	豚鼠耳炎奴卡菌 (胸腔积液)	烟曲霉(BALF)	右肺实变 + 空洞	TMP/SMX + 利奈唑胺 + 伏立康唑	好转
10	女	68	系统性红斑狼疮	糖皮质激素、环孢 素	盖尔森基兴奴卡菌 (痰)	烟曲霉(痰)	双肺多发斑片影 + 、 结节 + 空洞	TMP/SMX + 头孢噻肟 舒巴 + 莫西沙星 + 伏立 康唑	好转
11	女	35	支气管哮喘	糖皮质激素、奥马 珠单抗	NA(BALF)	烟曲霉(BALF)	右肺下叶实变 + 斑 片影	TMP/SMZ + 伏立康唑	好转
12	女	64	白血病	伊布替尼	NA(组织)	NA(痰)	右肺下叶实变 + 结 节	TMP/SMZ + 头孢曲松 + 亚胺培南/西司他丁 + 伏立康唑	死亡
13	男	70	支气管哮喘、 ABPA	糖皮质激素	星形奴卡菌(痰)	烟曲霉(痰)	双肺多发实变 + 空 洞	TMP/SMZ + 伊曲康唑	好转
14	男	15	慢性肉芽肿病	NA	NA(痰)	NA(肺组织)	左肺实变	TMP/SMX + 红霉素 + 两性霉素 B + 氟胞嘧啶	好转
15	男	65	肺移植	抗胸腺细胞球蛋 白、他克莫司	南非诺卡菌 (BALF)	烟曲霉、黄曲霉 (BALF)	右肺中下叶结节 + 斑片影	TMP/SMZ + 阿莫西林/ 克拉维酸 + 伏立康唑	好转
16	男	53	溃疡性结肠炎	糖皮质激素、美沙 拉秦、Golimumab	NA(BALF)	烟曲霉(BALF)	NA	NA	NA
17	女	92	巨细胞性关节炎	糖皮质激素	盖尔森基兴奴卡菌 (血液)	NA(BALF)	双肺实变 + 空洞	TMP/SMZ + 头孢曲松 + 伏立康唑	死亡
18	男	63	心脏移植	糖皮质激素、硫唑 嘌呤、环孢素	新星奴卡菌 (BALF)	烟曲霉(BALF)	双肺实变	TMP/SMX + 两性霉素 B	好转
19	男	22	溺水	无	盖尔森基兴奴卡 菌、鼻疽奴卡菌 (痰)	烟曲霉(BALF)	双肺实变,右肺空洞	TMP/SMX + 美罗培南 + 阿米卡星 + 两性霉素 B 脂质体	好转
20	男	49	肾移植	糖皮质激素 + 硫唑 嘌呤	NA(尸检)	烟曲霉(BALF + 尸检)	右肺上叶空洞	NA	死亡
21	男	37	成人 still 病	糖皮质激素、甲氨 蝶呤、羟氯喹、他克 莫司	NA(BALF)	黄曲霉(BALF)	左肺实变 + 空洞,右 肺结节	TMP/SMX + 头孢曲松 + 两性霉素 B	好转
22	女	55	ABPA	糖皮质激素	盖尔森基兴奴卡菌 (痰)	烟曲霉(BALF)	右肺多发斑片影 + 支 扩 + 支气管腔内影	TMP/SMZ + 美罗培南 + 伊曲康唑	好转

续表 1 (Table 1, Continued)

病例	性别	年龄	基础疾病	免疫抑制剂	奴卡菌菌种(标本)	曲霉菌菌种(标本)	影像学	治疗方案	预后
23	女	50	急性白血病造血干细胞移植后	糖皮质激素、吗替麦考酚酯	星形奴卡菌(BALF)	烟曲霉(肺组织)	右肺空洞	TMP/SMZ + 泊沙康唑	好转
24	女	46	慢性阻塞性肺疾病	无	NA(痰 + BALF)	土曲霉(痰)	双肺多发实变 + 空洞	TMP/SMZ + 伏立康唑	好转
25	男	67	T 细胞淋巴瘤、支气管扩张症	糖皮质激素、吗替麦考酚酯、阿来单抗	星形奴卡菌(BALF)	黑曲霉(BALF)	双肺多发实变 + 结节 + 斑片影 + 胸膜增厚	TMP/SMZ + 美罗培南 + 阿米卡星 + 两性霉素 B 脂质体	好转
26	男	61	心脏移植	糖皮质激素、抗胸腺细胞球蛋白、环孢素、硫唑嘌呤	星形奴卡菌(肺组织)	烟曲霉(肺组织)	右肺多发结节	TMP/SMZ + 两性霉素 B	好转
27	男	34	过敏性紫癜、肾衰竭	糖皮质激素、环磷酰胺	NA(痰)	烟曲霉(痰)	双肺多发结节 + 空洞	TMP/SMX + 亚胺培南 + 伊曲康唑	好转

注:ABPA 为变态反应性支气管肺曲霉病,GPA 为肉芽肿性多血管炎,NA 为未获得资料。

3 讨论

奴卡菌广泛存在于土壤、粉尘、水源和腐烂的植物中,主要通过皮肤伤口、呼吸道、消化道等侵入人体,引起局限性或播散性化脓性病变,以星形奴卡菌、鼻疽奴卡菌、巴西奴卡菌感染最常见^[24-25]。曲霉是一种广泛存在于自然界的真菌,经呼吸道吸入曲霉孢子可引起侵袭性肺部真菌病,其中烟曲霉是最常见的感染菌种。奴卡菌和曲霉主要感染免疫受损人群,两者感染具有相似的危险因素。奴卡菌和曲霉可以共同感染免疫受损患者,也可感染无免疫受损的结构性肺病患者。文献复习显示,除 1 例健康溺水者外^[12],有 2 例结构性肺病患者发生奴卡菌和曲霉共同感染^[3,23],可能与结构性肺病患者气道上皮病原菌定植导致纤毛运动障碍,损伤上皮细胞功能,利于奴卡菌、曲霉菌等生长^[26-27]有关。

本病例报告及文献复习显示,肺奴卡菌病临床症状无特异性,以发热、咳嗽、呼吸困难、咯血等常见,此与常见细菌性肺炎、肺恶性肿瘤、肺结核等临床表现相似。曲霉菌肺炎的临床症状同样缺乏典型表现。与临床特征类似,肺奴卡菌病的影像学表现也是非特异性的,可以表现为多发不规则结节或伴空洞、实变、斑片状浸润、肺脓肿或胸腔积液^[28]。在侵袭性肺曲霉病中,影像学呈现多样性,可表现为结节周围伴有磨玻璃影浸润(晕征),随着时间推移,结节内可出现空洞。两者共同感染使得影像学表现更为复杂化,弱化了影像学的提示意义,增加了鉴别诊断的困难性。提示影像学上有结节、实变或空洞等多态性表现时,结合有无免疫受损和结构性肺病

病史,需考虑机会性致病菌感染的风险,治疗失败或反复时,需考虑混合感染的可能,应及早获取病原学结果。

明确诊断的关键仍然是从临床标本中分离出病原体。对于奴卡菌而言,从身体任何部位分离出的奴卡菌均应视为有临床意义。曲霉菌则需要仔细甄别定植、污染和致病问题。最简单、无创的标本来源是痰,但阳性率低。侵入性的诊断策略包括 BALF 和经皮肺穿刺活检,可以明显提高阳性率,但奴卡菌具有生长缓慢、培养周期长的特点,常导致临床诊治延迟。传统的革兰染色法和改良的抗酸染色法在病原菌诊断方面发挥重要作用的同时,新型分子诊断技术,如聚合酶链反应、基因测序技术、限制性酶切分析,已经越来越多的用于特殊病原菌种属的鉴定^[29-30],可以精准地检测病原菌种类、数目,缩短检测周期,实现病原体的快速诊断。尤其对于特殊类型、难以检测、培养周期长、阳性率低的病原微生物,新型分子诊断技术使得诊断窗口前移,从而指导临床诊治和延长实验室培养时间,提高培养阳性率以及获得药敏结果,明显改善了患者的预后。病例 2 通过宏基因组测序,快速、准确地鉴定出病原菌种属,实现了感染分子水平的精准诊断。在免疫抑制和结构性肺病基础的人群中,需警惕机会性致病菌的感染,病原菌普通培养周期长、阳性率低等特点使其指导临床存在滞后性、增加误诊率,在这些特殊人群中,应用诸如基因测序等新型分子诊断技术,可尽早获取准确的病原菌信息,指导临床针对性诊治。

由于缺乏前瞻性的随机对照试验,肺奴卡菌病的治疗方案基于回顾性临床研究,以 TMP/SMX 为基础^[31],在治疗效果欠佳时,可根据药敏结果,联用

阿米卡星、亚胺培南、第三代头孢菌素、莫西沙星和利奈唑胺等,并延长疗程以预防复发^[32]。曲霉菌肺炎的治疗仍以唑类为主。病原学明确后,及时、正确地针对肺奴卡菌病和曲霉进行治疗,大多数患者预后良好。

综上所述,免疫受损和存在结构性肺病的患者易发生条件致病菌感染,也是混合感染的高危人群,当经验性抗感染治疗无效时,应考虑发生奴卡菌和曲霉菌感染的可能,甚至是混合感染的可能。因为这两种微生物感染缺乏特征性的临床表现和影像学征象,及早确定感染病原体并采取针对性治疗尤为重要,但是传统的微生物涂片镜检和培养方法阳性率低、周期长,给临床病因治疗带来困难,新型诊断技术的出现实现了病原体快速筛查,明显缩短了检测周期,可以尽早给予针对性治疗。提示在特殊群体中,需注意特殊病原体的感染和混合感染的可能,及早获取病原菌结果实现感染的精准治疗,才能降低病死率,改善预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 陈中举,左鹏,熊盛道,等. 烟曲霉合并诺卡菌致肺脓肿 1 例并文献复习[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(10): 781-782.
Chen ZJ, Zuo P, Xiong SD, et al. Pulmonary abscess caused by *Aspergillus fumigatus* combined with nocardia: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2017, 35(10): 781-782.

[2] 吴小静,黄絮,冯莹莹,等. 肺奴卡菌合并曲霉感染三例并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(4): 359-363.
Wu XJ, Huang X, Feng YY, et al. Pulmonary nocardiosis complicated with aspergillosis: three cases report and literature review[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, 17(4): 359-363.

[3] 刘利华,李钊,李晓哲,等. 豚鼠耳炎诺卡菌合并曲霉感染一例[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(2): 179-181.
Liu LH, Li Z, Li XZ, et al. A case of *Nocardia auriculitis* associated with aspergillus infection in guinea pig[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019, 18(2): 179-181.

[4] 黄东东,蒋涛,肖建,等. 变态反应性支气管肺曲霉病继发肺诺卡菌感染一例并文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(15): 1182-1185.
Huang DD, Jiang T, Xiao J, et al. *Nocardia* infection secondary to allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case report and literature review[J]. International Journal of Respiration,

2019, 39(15): 1182-1185.

[5] 张银利,高大泉,谢亚萍,等. 播散性诺卡菌病合并肺曲霉感染 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(1): 93-95.
Zhang YL, Gao DQ, Xie YP, et al. Disseminated nocardiosis complicated with pulmonary *Aspergillus* infection: a case report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2021, 21(1): 93-95.

[6] 段智梅,毛丹,徐轶,等. 侵袭性肺曲霉病合并肺奴卡菌病 1 例并文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(4): 348-353.
Duan ZM, Mao D, Xu Y, et al. Co-infection of pulmonary aspergillosis and nocardiosis: a case report and literature review[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2021, 46(4): 348-353.

[7] Casale TB, Macher AM, Fauci AS. Concomitant pulmonary aspergillosis and nocardiosis in a patient with chronic granulomatous disease of childhood[J]. South Med J, 1984, 77(2): 274-275.

[8] Carter JM, Green WR, Callender CO, et al. Pulmonary cavitation with *Nocardia* and *Aspergillus* in a renal transplant patient[J]. J Natl Med Assoc, 1990, 82(7): 527-528, 530-531.

[9] Galbraith J, Preiksaitis JK, Czekanski S, et al. Successful management of sequential pulmonary infections in a cardiac transplant recipient[J]. Can J Infect Dis, 1990, 1(3): 85-91.

[10] Holt RI, Kwan JT, Sefton AM, et al. Successful treatment of concomitant pulmonary nocardiosis and aspergillosis in an immunocompromised renal patient[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1993, 12(2): 110-112.

[11] Monteforte JS, Wood CA. Pneumonia caused by *Nocardia nova* and *Aspergillus fumigatus* after cardiac transplantation[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1993, 12(2): 112-114.

[12] van Dam AP, Pruijm MTC, Harinck BIJ, 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.

[13] Hamadani M, Benson DM Jr, Blum W, et al. Pulmonary *Nocardia* and *Aspergillus* co-infection in a patient with chronic graft-versus-host disease[J]. Transpl Infect Dis, 2008, 10(1): 24-26.

[14] Al-Anazi KA, Aljurf MD, Al-Mohareb FI, et al. Successful management of invasive pulmonary nocardiosis and aspergillosis in a patient with T-cell lymphoma: a case report[J]. Clin Med Case Rep, 2008, 1: 65-71.

[15] Cabada MM, Nishi SP, Lea AS, et al. Concomitant pulmonary infection with *Nocardia transvalensis* and *Aspergillus ustus* in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 900-903.

[16] Sharma B, Ghosh G, Kamble U, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by nocardiosis[J]. Case Rep

- Pulmonol, 2012, 2012; 758630.
- [17] Misra DP, Parida JR, Chowdhury AC, et al. Pulmonary co-infection with *Nocardia* and *Aspergillus* in a patient with adult-onset Still's disease receiving steroids and tacrolimus [J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014; bcr2014207335.
 - [18] Alonso-Sierra M, Calvo M, González-Lama Y. *Nocardia* and *Aspergillus* coinfection in a patient with ulcerative colitis during golimumab therapy[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(9): 1127–1128.
 - [19] Matsubayashi S, Iikura M, Numata T, et al. A case of *Aspergillus* and *Nocardia* infections after bronchial thermoplasty [J]. Respirol Case Rep, 2019, 7(2): e00392.
 - [20] Dotson J, Katz H, Jafri H, et al. A rare instance of simultaneous infection with disseminated *Nocardia* and pulmonary *Aspergillus* in a patient receiving treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia [J]. Cureus, 2018, 10(10): e3427.
 - [21] Wu JY, Wu YP, Zhu ZQ. Pulmonary infection caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis; a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(43): e13023.
 - [22] Gomes F, La Feria P, Costa C, et al. *Nocardia cyriacigeorgica* and *Aspergillus* co-infection in a patient with giant-cell arteritis[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2019, 6(1): 000997.
 - [23] Meena DS, Kumar D, Bohra GK, et al. Pulmonary nocardiosis with aspergillosis in a patient with COPD: a rare co-infection[J]. IDCases, 2020, 20: e00766.
 - [24] Hirayama T, Takazono T, Horai Y, et al. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia concava* with a literature review[J]. Intern Med, 2016, 55(9): 1213–1217.
 - [25] Lai CC, Liu WL, Ko WC, et al. Multicenter study in Taiwan of the in vitro activities of nemonoxacin, tigecycline, doripenem, and other antimicrobial agents against clinical isolates of various *Nocardia* species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5): 2084–2091.
 - [26] 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.
 - [27] Kim YK, Sung H, Jung J, et al. Impact of immune status on the clinical characteristics and treatment outcomes of nocardiosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85(4): 482–487.
 - [28] Sato H, Okada F, Mori T, et al. High-resolution computed tomography findings in patients with pulmonary nocardiosis [J]. Acad Radiol, 2016, 23(3): 290–296.
 - [29] Weng SS, Zhang HY, Ai JW, et al. Rapid detection of *Nocardia* by next-generation sequencing [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 13.
 - [30] Rouzaud C, Rodriguez-Nava V, Catherinot E, et al. Clinical assessment of a *Nocardia* PCR-based assay for diagnosis of nocardiosis[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(6): e00002–18.
 - [31] Williams E, Jenney AW, Spelman DW. *Nocardia* bacteremia: a single-center retrospective review and a systematic review of the literature[J]. Int J Infect Dis, 2020, 92: 197–207.
 - [32] Tashiro H, Takahashi K, Kusaba K, et al. Relationship between the duration of trimethoprim/sulfamethoxazole treatment and the clinical outcome of pulmonary nocardiosis[J]. Respir Investig, 2018, 56(2): 166–172.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式: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. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222887.

Cite this article as: WANG Chuan-hai, LI Shuang, ZHANG Jian, et al. Pulmonary nocardiosis complicated with *Aspergillus* infection; two cases report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(10): 1019–1025. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222887.