

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.12.015

· 论 著 ·

艾滋病合并马红球菌感染一例并文献复习

郑芳, 王敏, 肖钢

(长沙市第一医院, 湖南长沙 410011)

[摘要] 马红球菌是红球菌属, 革兰染色阳性。马红球菌感染是晚期艾滋病(AIDS)患者比较罕见的并发症。本文通过总结某院收治的一例 AIDS 合并马红球菌感染患者的诊治经过, 并结合 2007 年 1 月—2017 年 1 月国内外发表的 AIDS 合并马红球菌感染病例的相关文献复习, 以提高临床医生对 AIDS 合并马红球菌感染临床特点的认识, 使患者能早期获得临床诊断, 并选择至少 2 种抗生素抗感染治疗, 尽早实施高效抗逆转录病毒治疗(HARRT), 可以期待获得更好的临床预后。

[关键词] 艾滋病; 马红球菌; 感染; 综述

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)12-1173-05

One case of acquired immunodeficiency syndrome complicated with *Rhodococcus equi* infection and review of the literatures

ZHENG Fang, WANG Min, XIAO Gang (The First Hospital of Changsha, Changsha 410011, China)

[Abstract] *Rhodococcus equi* (*R. equi*) belongs to *Rhodococcus spp.*, and is a gram-positive bacterium. *R. equi* infection is a rare complication in advanced stage of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Diagnosis and treatment of one case of AIDS complicated with *R. equi* infection in a hospital was summarized, related literatures about AIDS complicated with *R. equi* infection published at home and abroad between January 2007 and January 2017 were reviewed, so as to improve clinicians' understanding on clinical characteristics of AIDS combined with *R. equi* infection, early diagnosis of the disease can be achieved, and at least 2 kinds of antibiotics are selected for anti-infective treatment, highly active antiretroviral therapy can be given as soon as possible, better clinical outcomes can be expected.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; *Rhodococcus equi*; infection; review

[Chin J Infect Control, 2017, 16(12): 1173-1177]

艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)合并马红球菌感染是晚期 AIDS 患者的一种比较罕见的并发症, 但从目前公开报道的情况来看, AIDS 合并马红球菌感染病例数已呈逐年增加之势, 而且临床诊治过程中, 延误诊断的情况非常常见, 且由于目前仍缺乏标准的治疗方案, AIDS 合并马红球菌感染的病死率仍不低于 50%^[1]。本文通过分析湖南地区确诊的首例 AIDS 合并马红球菌感染患者的临床特征、实验室指标、影像学资料, 并结合相关文献报道以提高临床医生对 AIDS 合并马红

球菌感染的诊治水平。

1 病历资料

1.1 入院情况 患者男性, 65 岁, 农民, 湖南邵阳洞口人, 因发热 3 月, 咳嗽、咳痰、活动后气促 1 月余, 发现人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体阳性 1 周于 2016 年 10 月 20 日入某院。患者病程初期呈间断性发热, 中低热为主, 9 月中旬后每日高热(39.0~40.0℃), 热型不典型, 伴盗汗、咳

[收稿日期] 2017-04-12

[作者简介] 郑芳(1977-), 女(汉族), 湖南省祁阳人, 副主任医师, 主要从事艾滋病及其相关性机会性感染的诊治与临床研究。

[通信作者] 郑芳 E-mail: 784336892@qq.com

嗽、咳痰、乏力、气促等不适,消瘦明显。患者 10 月 7—20 日在外院诊治,查肺部 CT 提示左肺上叶占位病变,纵膈及左肺门淋巴结大,双侧胸腔少量积液。外院考虑肺癌可能,拟穿刺活检。10 月 20 日湖南省疾病预防控制中心报患者 HIV-1 抗体确认阳性,患者遂转诊至该院。入院查体:P 110 次/分,R 25 次/分,Bp 87/53 mmHg,血氧饱和度 93%。贫血貌,极度消瘦,口腔大量黏膜白斑,双肺听诊呼吸音偏低,未闻及干湿性啰音。入院诊断:(1)AIDS;(2)脓毒症休克?(3)肺部病变查因:肺结核? 肺癌?(4)口腔念珠菌病?(5)低蛋白血症;(6)中度贫血。

1.2 实验室检查结果 入院后血常规、肝肾功能、

降钙素原(procalcitonin,PCT)检查结果见表 1。腺苷脱氨酶 45.2 U/L;红细胞沉降率测定 122 mm/h;清蛋白 26.4 g/L;CD4⁺ 计数 3 cells/ μ L;HIV-RNA 定量 149 000 copies/mL;丙型肝炎抗体、乙型肝炎病毒标志物阴性,风疹病毒抗体-IgM 阴性,单纯疱疹病毒 II 型-IgM 阴性,凝血常规、肿瘤标志物正常。10 月 27 日血培养(2 次)结果显示马红球菌生长。药敏结果显示:对庆大霉素、万古霉素、利奈唑胺、米诺环素、四环素、莫西沙星、环丙沙星、加替沙星、复方磺胺甲噁唑、利福平、氯霉素均敏感。对青霉素、苯唑西林、阿奇霉素、头孢西丁、克林霉素耐药。对红霉素、诺氟沙星、洛美沙星中介。

表 1 患者病程中体温、血常规、PCT 及肝肾功能结果

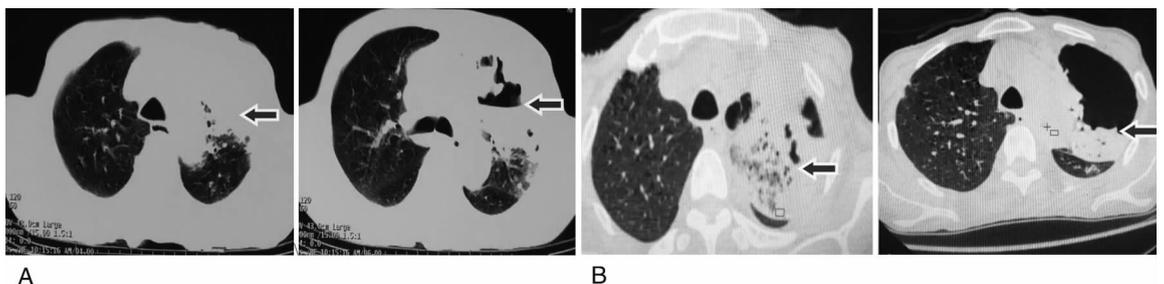
Table 1 Characteristics of body temperature, blood routine, PCT, as well as liver and kidney function during patient's disease course

项目	10 月 20 日	10 月 21 日	10 月 22 日	10 月 23 日	10 月 24 日	10 月 25 日	10 月 26 日	10 月 27 日	10 月 28 日	10 月 29 日	11 月 12 日
体温(°C)	36.5	36.8	38.8	38.8	39.0	38.8	38.6	38.3	36.4	37.4	39.5
血常规											
WBC($\times 10^9/L$)	9.57	5.92			6.15			7.47	7.16		15.80
N%	93.0	96.4			96.2			96.1	93.9		95.8
HGB(g/L)	82	79			72			68	65		42
PLT($\times 10^9/L$)	90	86			56			31	32		25
PCT(ng/mL)	0.92	2.01			4.36			6.90			10.30
肝功能											
AST(U/L)		36.4			68.0			85.8			355
ALT(U/L)		18.1			20.4			23.6			158
TBIL(μ mol/L)		9.17			21.40			37.40			226
肾功能											
BUN(mmol/L)		11.91			12.4			13.27			23
Cr(μ mol/L)		62.9			72.5			88.7			256

WBC:白细胞计数;N%:中性粒细胞百分比;HGB:血红蛋白;PLT:血小板计数;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;BUN:血尿素氮;Cr:尿肌酐

1.3 肺部 CT 检查结果 10 月 21 日肺部 CT 检查结果见图 1-A,左上肺大片实变、坏死、空洞形成,内可见宽大气液平面(黑色箭头所指),上叶支气管无明显狭窄。余肺叶有散在小片状影,肺间质有病变,

纵膈有淋巴结大,无胸腔积液。11 月 12 日检查结果见图 1-B,左上肺空洞较前增大,实变范围缩小,坏死组织大部分排出,空洞壁光滑(黑色箭头所指)。

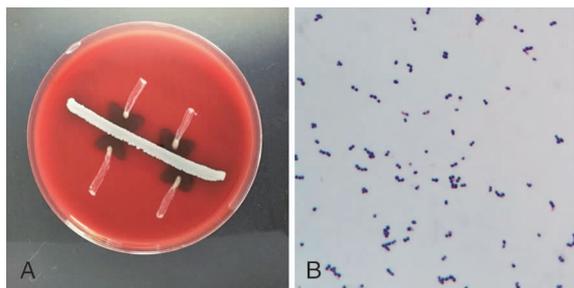


注:A 为 10 月 21 日;B 为 11 月 12 日

图 1 不同日期肺部 CT 检查结果

Figure 1 Pulmonary CT image of patient at different date

1.4 细菌形态及基因测序结果 CAMP 试验结果及光学显微镜油镜下形态见图 2。对该菌采用 16 sRNA 测序, 测序结果通过 NCBI Blast 比对, 与马红球菌相似系数达 99%。



A: CAMP 试验阳性; B: 光学显微镜油镜下形态(10×100 倍)

图 2 患者血培养 CAMP 试验及细菌形态结果

Figure 2 CAMP test and bacterial morphology result of patient's blood culture

1.5 治疗经过 10 月 21—24 日第一次在该院住院期间治疗经过: 10 月 21 日予美罗培南抗感染, 异烟肼 + 利福平 + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺诊断性抗结核。10 月 22 日, 肺部 CT 显示肺内病变, 考虑继发性肺结核(左上肺结核瘤并空洞形成)可能, 建议结合临床资料除外肺部恶性肿瘤。同时存在胸膜炎、心包炎。10 月 23 日, 患者因消化道反应更改抗结核治疗方案为左氧氟沙星 + 异烟肼 + 利福平。10 月 23 日晚, 患者再次出现发热, 咳嗽、咳痰加重, 伴咯血, 痰中存在鲜红色血液。10 月 24 日晚, 患者在剧烈咳嗽后出现房颤并快速性室性心律失常, 伴呼吸快。P 220 次/分, 血氧饱和度下降至 67%, 予西地兰缓慢静脉注射, 患者 P 180 次/分, 仍未转换为窦性心律。当时患者家属强烈要求出院, 遂于 10 月 24 日晚出院。10 月 25—27 日患者在家期间存在发热, 体温波动在 38.0~39.0℃。10 月 27—29 日患者第 2 次入该院治疗经过: 入院时体温 38.2℃。入院后继续 HRZE 抗结核治疗, 同时美罗培南联合利奈唑胺抗感染, 氟康唑抗真菌。10 月 27 日下午血培养结果显示马红球菌生长。10 月 28 日体温 37.0℃, 更换抗感染方案为去甲万古霉素联合美罗培南、莫西沙星抗感染, 停用抗结核药物。10 月 29 日体温 37.0℃, 患者再次强烈要求出院, 出院后患者持续发热, 体温为 38.0~39.5℃。11 月 12—15 日患者在广西龙潭医院就诊期间体温 39.5℃ 以上, 合并多器官功能衰竭: 心衰、肾功能失代偿、低血压休克。

11 月 15 日患者家属要求放弃治疗出院, 于 11 月 20 日死亡。

2 讨论

2.1 生物学特点 马红球菌是红球菌属, 革兰染色阳性, 卵圆形, 短杆菌, 无鞭毛, 无芽孢, 抗酸染色部分染成红色, 在血培养琼脂平板上 35.0℃ 培养 18~24 h, 形成表面光滑、湿润、边缘整齐的橙色。马红球菌是兼性细胞内寄生菌, 具备寄生在人类巨噬细胞内的能力, 并破坏巨噬细胞, 这是该菌的致病及抗菌药物耐药性发生的机制^[2]。马红球菌是一种土壤生物, 环境中广泛存在, 能使家养的放牧牲畜感染。该菌在兽医学领域被广泛认知, 多导致幼驹和牛的肺炎及脓毒症^[3]。1967 年, Golub 等^[4]第一次发现人感染马红球菌。人类的马红球菌感染主要发生在细胞免疫功能受损人群^[2]。近十年, 在 AIDS、器官移植及化疗的肿瘤患者人群, 马红球菌感染发病率显著升高。大约只有 10%~15% 的马红球菌感染发生在免疫不受损的患者, 人传人目前尚未被证实^[5]。据文献^[1]报道, 约 66% 的马红球菌感染者为 HIV 感染的患者。

2.2 临床特点 检索 2007 年 1 月—2017 年 1 月 AIDS 合并马红球菌感染的国内外相关文献, 以“艾滋病 + 马红球菌病”为关键词检索万方数据库、中国知网数据库(CNKI), 以“AIDS and Rhodococcusequi”为关键词检索 PubMed 数据库, 并剔除非相关文献、临床资料不全者及可能重复者, 共检索到 AIDS 合并马红球菌病共 300 余例, AIDS 合并马红球菌病患者 CD4⁺ 计数均低于 200 cells/μL。中国报道了大约 70 例患者, 以广西报道病例最多, 其中男性 67 例, 女性 3 例, 平均年龄 36 岁, CD4⁺ 计数均低于 50 cells/μL。主要的临床表现为: 发热(占 81.4%), 咳嗽、咳痰(占 82.8%), 气促(占 32.8%), 还可以出现胸痛、咯血、盗汗、食欲不振、腹泻等症状。大约 80% 的马红球菌感染会发展为呼吸系统疾病^[5]。在下呼吸道, 马红球菌被肺巨噬细胞吞噬, 马红球菌在肺巨噬细胞内变形生长, 导致炎症反应, 破坏巨噬细胞, 形成坏死, 之后形成血源性播散。AIDS 合并马红球菌感染患者肺部感染特点: 无明显好发肺叶, 可以有多个肺叶同时或连续受累。肺 X 线或 CT 影像表现: 肺浸润实变及空洞, 内可见气液平面形成, 临近胸膜黏连及散发结节。部分病例可出现胸腔积液及纵隔淋巴结大^[6]。中国报道的

70 例患者中,肺部局限性团块状密度增高病灶有 35 例,多发结节病变有 12 例,厚壁空洞伴液平面者 27 例,大片实变伴坏死、分房空洞者 3 例,胸腔积液者 13 例。马红球菌肺外感染是由邻近部位蔓延或病原菌血行播散导致^[7],表现为胃肠道感染、心包炎、脑膜炎、乳突炎、骨髓炎、眼炎、颅内脓肿、肝脓肿、脾脓肿、皮下脓肿等^[8-9]。

2.3 诊断 从感染部位(血液、痰、胸腔积液或其他组织)分离出马红球菌而确诊,支气管镜检查、经皮穿刺活检甚至外科手术获取标本。大部分情况下血培养能培养出马红球菌^[10-12],但马红球菌常被误诊为分枝杆菌感染。长程发热、亚急性甚至慢性起病、肺部占位病灶及空洞等影像学改变很难与肺结核区别,而且马红球菌与结核感染均存在以下临床特征:合并全身症状、隐匿起病、慢性病程、好发于上叶肺段;肺部 CT 结果常显示结节、合并空洞;细菌呈抗酸性^[13-14]。

2.4 治疗 目前针对马红球菌感染的治疗仍未制订标准方案,主要依据病例的药敏试验结果及专家推荐方案。选择抗菌药物时要着重考虑其细胞穿透力及细胞内高浓度^[15]。治疗初始选择注射用抗菌药物,序贯治疗选择口服抗菌药物^[5, 8, 11]。目前大部分报道显示马红球菌对青霉素耐药,所以确定对病原体敏感的药物浓度很重要,而且需要选用两种以上有协同作用的抗菌药物^[16-17]。一些专家推荐红霉素与利福平联合使用,因为两者存在协同作用。此外,Jack 等^[17]报道,在体外试验中,碳青霉烯类与替考拉宁联用有协同作用,这种联合用药在马红球菌导致的肺脓肿患者中有较好的疗效,但有报道^[12]表明体外试验并不总能反映临床疗效。由于马红球菌寄生于细胞内,所以对以下药物通常是敏感的:大环内酯类、利福平、喹诺酮类、万古霉素、氨基糖苷类、碳青霉烯类、利奈唑胺^[5, 11, 18-19],有时还需进行外科手术引流排脓。

马红球菌感染常会发展为慢性,并反复发作,这一临床特点给治疗疗程评估带来困难。抗感染治疗的确切疗程尚无明确结论,尽可能达到 2~6 个月甚至更长,前 2~3 周静脉用 2~3 种敏感抗菌药物,之后选择至少 2 种敏感抗菌药物口服^[5, 20]。应根据受累器官感染程度及临床转归情况制定个体化治疗方案。

AIDS 合并马红球菌感染患者需要尽早高效抗逆转录病毒治疗(HAART)。完整的细胞免疫功能对清除马红球菌是必不可少的,尤其是 Th1 细胞应

答在抑制马红球菌感染方面起着重要的作用^[21]。有文献^[22]建议可抗感染治疗使 CD4⁺ 计数达 200 cells/ μ L 以上。在欧洲的一项研究中,113 例 HIV 阳性患者感染马红球菌,其中 93 例是在 HAART 前诊断而 20 例是在 HAART 后诊断的。HAART 前诊断的患者病死率为 56%,HAART 后诊断的患者病死率仅为 5%,差异有统计学意义($P < 0.001$)^[23]。多项研究表明 HAART 可提高 HIV 阳性合并马红球菌感染患者的生存率^[23-26]。

2.5 本例病例特点 该例患者存在发热、咳嗽、咳痰、咯血,伴气促、食欲差、消瘦明显。该院初步诊断考虑为“肺结核”。随疾病进展,患者贫血、PLT 降低、肝脾大、多脏器功能损害等脓毒症特征性表现逐渐出现。本例患者肺部影像特点表现为左上肺大片实变、坏死、空洞形成,内可见宽大气液平面,余肺叶有散在小片状影,肺间质有病变,纵隔有淋巴结大。该病例分离出来的马红球菌对庆大霉素、万古霉素、利奈唑胺、四环素、米诺环素、莫西沙星、环丙沙星、加替沙星、复方磺胺甲噁唑、利福平、氯霉素等抗菌药物均敏感。

该例患者外院初步诊断考虑为“肺部恶性肿瘤”,在该院初步诊断考虑为“肺结核”。肺部恶性肿瘤的诊断直接导致患者丧失治疗信心,治疗依从性差。在我科抗结核治疗后患者出现消化道反应,导致患者对治疗抵触。患者中断治疗导致感染持续加重,因此,无法观察规范治疗后的疗效。如果能早期通过临床表现、影像学特点判断患者可能为马红球菌感染,给予经验性抗感染治疗,患者具有良好的依从性,并及时启动 HAART,改善患者的细胞免疫功能,强有力的抗菌药物及逐渐好转的细胞免疫功能对抗马红球菌感染,可以期待更好的预后。

马红球菌通常呈慢性及反复发作,在 AIDS 患者中病死率达 50% 以上^[11]。掌握马红球菌的临床特征、肺部 CT 等影像学特征,可以早期对患者进行临床诊断,在获得血培养及药敏结果前启动经验性抗感染治疗,而药敏结果出来后,选择敏感抗菌药物,达到足够疗程,尽早启动 HAART,恢复患者的细胞免疫功能,应该可以期待 AIDS 合并马红球菌感染患者获得更好的预后,降低该类患者病死率。

[参 考 文 献]

- [1] 胡越凯, 卢洪洲, 翁心华. 马红球菌感染的研究进展[J]. 国外医学(微生物学分册), 2003, 26(2): 15-17.

- [2] Prescott JF. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen [J]. Clin Microbiol Rev, 1991, 4(1): 20 - 34.
- [3] Sabater L, Andreu H, Garcia-Valdecasas JC, et al. *Rhodococcus equi* infection after liver transplantation[J]. Transplantation, 1996, 61(6): 980 - 982.
- [4] Golub B, Falk G, Spink WW. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of first human infection[J]. Ann Intern Med, 1967, 66(6): 1174 - 1177.
- [5] Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(10): 1379 - 1385.
- [6] 黄德杨, 刘晋新, 丁岩, 等. 艾滋病合并马红球菌感染的影像表现[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(10): 40 - 42.
- [7] Johnson DH, Cunha BA. *Rhodococcus equi* pneumonia[J]. Semin Respir Infect, 1997, 12(1): 57 - 60.
- [8] Chen XY, Xu F, Xia JY, et al. Bacteremia due to *Rhodococcus equi*: a case report and review of literature[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2009, 10(12): 933 - 936.
- [9] Guysens VI, Vandekerckhove L, Colle I, et al. Invasive infection with *Rhodococcus equi*-two case reports and review of literature[J]. Acta Clin Belg, 2010, 65(4): 271 - 275.
- [10] Perez MG, Vassilev T, Kemmerly SA. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients: a case of mistaken identity and review of the literature[J]. Transpl Infect Dis, 2002, 4(1): 52 - 56.
- [11] Kedlaya I, Ing MB, Wong SS. *Rhodococcus equi* infections in immunocompetent hosts: case report and review[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(3): e39 - e46.
- [12] Arya B, Hussian S, Hariharan S. *Rhodococcus equi* pneumonia in a renal transplant patient: a case report and review of literature[J]. Clin Transplant, 2004, 18 (6): 748 - 752.
- [13] Pang LC. Pulmonary malakoplakia coexistent with tuberculosis of the hilar lymph node mimicking malignancy[J]. Respiration, 2005, 72 (1): 95 - 100.
- [14] Mistry NF, Dholakia Y, D'Souza DT, et al. *Rhodococcus* and *Mycobacterium tuberculosis*: masquerade or mixed infection [J]. Int J Tuberc Dis, 2006, 10(3): 351 - 353.
- [15] Speck D, Koneth I, Diethelm M, et al. A pulmonary mass caused by *Rhodococcus equi* infection in a renal transplant recipient[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2008, 4(7): 398 - 403.
- [16] McNeil MM, Brown JM. Distribution and antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi* from clinical specimens[J]. Eur J Epidemiol, 1992, 8(3): 437 - 443.
- [17] Jack SS, Giguère S, Nguyen A. In vitro susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin and 20 other antimicrobials[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5): 1742 - 1745.
- [18] Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, et al. *Rhodococcus equi* infections in humans. 12 cases and review of literature [J]. Medicine (Baltimore), 1994, 73(3): 119 - 132.
- [19] Kamboj M, Kalra A, Kak V. *Rhodococcus equi* brain abscesses in a patient without HIV[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(4): 423 - 425.
- [20] Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM. *Rhodococcus equi* infection[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(5): 350 - 359.
- [21] Nordmann P, Ronco E, Nauciel C. Role of T-lymphocyte subsets in *Rhodococcus equi* infection[J]. Infect Immun, 1992, 60 (7): 2748 - 2752.
- [22] Ferretti F, Boschini A, Iabichino C, et al. Disseminated *Rhodococcus equi* infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 343.
- [23] Arlotti M, Zoboli G, Moscatelli GL, et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-positive subjects: a retrospective analysis of 24 cases[J]. Scand J Infect Dis, 1996, 28(5): 463 - 467.
- [24] Donisi A, Suardi MG, Casari S, et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients[J]. AIDS, 1996, 10(4): 359 - 362.
- [25] Topino S, Galati V, Grilli E, et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected individuals: case reports and review of the literature[J]. AIDS Patient Care and STDs, 2010, 24(4): 211 - 222.
- [26] Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases[J]. Chest, 2003, 123(6): 1970 - 1976.

(本文编辑:陈玉华)