

· 病例报告 ·

偶发分枝杆菌引起的血流感染一例

王会玉 陈映

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)是除了结核分枝杆菌复合群与麻风分枝杆菌外的一类抗染色阳性的分枝杆菌的统称。根据其生长速度,可划分为快速生长分枝杆菌(rapidly growing mycobacteria, RGM)和缓慢生长分枝杆菌(slowly growing mycobacteria, SGM)两种类型。7 d 内在固体培养基上形成成熟菌落的一类分枝杆菌称为快速生长分枝杆菌,包括脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌和龟分枝杆菌等。Tagashira 等^[1]和黄梅会等^[2]发现 RGM 可分布在自来水、医疗配水系统、淋浴喷头中等。感染 RGM 后的主要临床表现为肺炎、反复发热、皮肤软组织感染及播散性疾病,但是由 RGM 引起的血流感染较为少见。目前,对于 RGM 血流感染的治疗还主要是以临床经验用药为主。因此,快速、准确地对 RGM 进行菌种鉴定,对 RGM 引起的血流感染的诊断及治疗有着重要的临床意义。笔者通过血培养中分离出 1 例偶发分枝杆菌感染引起的血流感染的报道,希望能加深临床工作者对 RGM 的认识,以及引起临床医生对 RGM 致血流感染的重视,尽早为患者建立有效的抗感染治疗方案。

临床资料

患者,男,62 岁。因直肠癌于 2019 年 10 月 22 日在海南医学院第二附属医院行 3D 腹腔镜辅助下直肠癌前切除术。术后病理:直肠溃疡型中分化腺癌,侵犯浆膜下层,但未突破包膜,未见明确脉管内癌栓及神经束侵犯。于 2019 年 11 月 30 日行第 1 周期化疗,末次化疗时间应为 2020 年 4 月 23 日,患者没有按照规定疗程返院,自行延长化疗周期。现行第 6 周期化疗,于 2020 年 6 月 1 日前往琼海市人民医院

就诊,以直肠癌术后化疗收入血液肿瘤内科。自述有 2 型糖尿病史多年,每晚睡前注射甘精胰岛素 10 个单位,不规律注射门冬胰岛素 30 个单位。否认高血压、冠心病、结核病、传染病史,否认食物、药物过敏。入院查体:体温 36.2℃,脉搏 85 次/min,呼吸频率 20 次/min,血压 120/80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),无头晕、头痛,无畏寒、发热,无胸闷、胸痛、心悸、气促,无咳嗽、咳痰,无呼吸困难,神志清楚,精神状态一般。暂予复方苦参针行抗肿瘤对症治疗,择期行奥沙利铂+卡培他滨方案化疗。6 月 3 日出现不明原因高热达 40.5℃,畏寒,有少许咳嗽。听诊呼吸音粗。采集 1 套血培养(2 瓶,其中 1 瓶需氧瓶和 1 瓶厌氧瓶为一套,分不同部位采血)。当日实验室辅助检查显示:白细胞计数 $3.48 \times 10^9/L$ (正常范围: $3.5 \times 10^9/L \sim 9.5 \times 10^9/L$),中性粒细胞百分比 0.75 (正常范围: 0.40~0.75)。肾功能正常:尿素氮 4.89 mmol/L (正常范围: 3.6 mmol/L~9.5 mmol/L),肌酐 60 $\mu\text{mol/L}$ (正常范围: 57 $\mu\text{mol/L} \sim 111 \mu\text{mol/L}$)。空腹血糖 11.56 mmol/L (正常范围: 3.88 mmol/L~6.10 mmol/L),糖化血红蛋白 12.9% (正常范围: 4.0%~6.0%),近期血糖控制不好。考虑肺炎,给予头孢唑肟针行抗感染治疗。6 月 4 日全腹部+胸部 CT 扫描显示:双肺多发小结节影,考虑直肠癌肺转移,建议随访。6 月 6 日,患者反复发热,最高 39.0℃,畏寒。C 反应蛋白 95.9 mg/L (正常范围: 0~6 mg/L),降钙素原 4.97 ng/ml (正常范围: 0~0.05 ng/ml)。肺炎支原体 IgG (ELISA 方法) 阳性。诊断为支原体感染并发细菌感染,停用头孢唑肟,换用哌拉西林舒巴坦+莫西沙星加强抗感染治疗,仍出现反复发热的情况,患者因无痰,故未做痰培养及涂片检查。

微生物学检查:2020 年 6 月 6 日血培养需氧瓶(法国生物梅里埃全自动血液培养仪 Vitro)于 69.5 h 后报告阳性,转为血琼脂平板、巧克力平板和沙堡弱葡萄糖琼脂平板(郑州安图生物工程股份有限公司),在 5% CO₂ 环境下进行培养,同时抽取血培养瓶中增菌液直接涂片进行革兰染色检查,可见菌体形态不规则,出现链状排列的异染颗粒。加做抗酸染色,呈阳性,考虑为分枝杆菌。培养 24 h 平板未见生长。48 h 血琼脂平板、巧克力平板上可见小菌落,继续培养



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.03.019

作者单位:571400 海南省琼海市人民医院检验科

通信作者:陈映,Email:chenying410455225@126.com

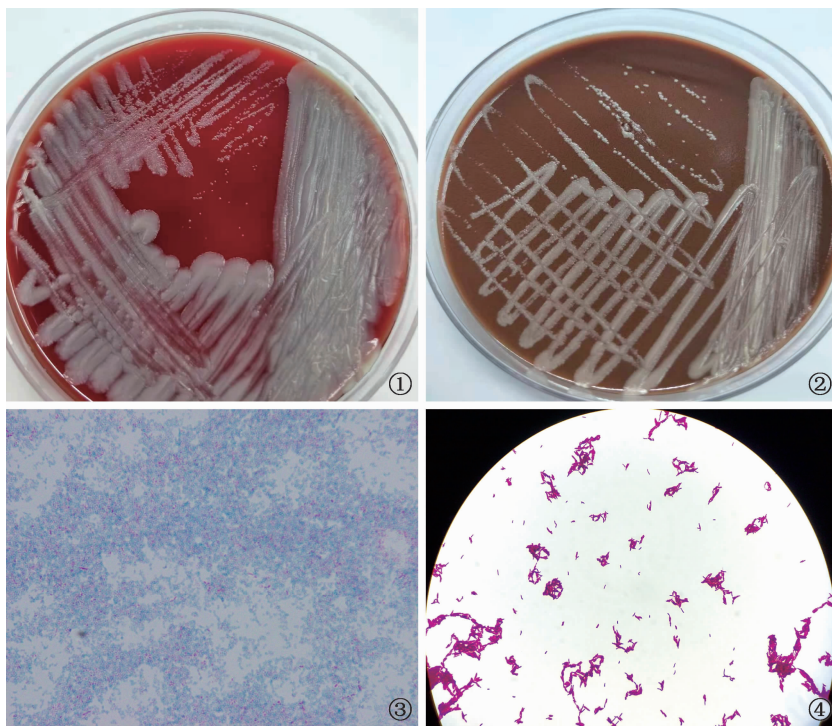


图1 患者血培养增菌液转种血琼脂平板培养 72 h 后的菌落情况。可见血平板四区生长出白色、细小、圆形、凸起、干燥菌落 图2 患者血培养增菌液转种巧克力平板培养 72 h 后的菌落情况。可见巧克力平板四区生长出灰白色、细小、圆形、凸起、干燥菌落 图3 血平板菌落培养 72 h 后,用菌落涂片进行不加热抗酸染色,镜下(抗酸染色 $\times 1000$)可见大部分菌体呈蓝色,少部分菌体呈粉红色,为抗酸染色阳性 图4 加热抗酸染色,镜下(抗酸染色 $\times 1000$)清晰可见红色杆菌,为抗酸阳性菌

72 h,血平板 4 区可见白色、大小为 0.2~0.4 mm、圆形、凸起、干燥菌落,如图 1 所示;巧克力平板 4 区可见灰白色、大小为 0.2~0.4 mm、圆形、凸起、干燥菌落,如图 2 所示。菌落进行抗酸染色(不加热染色),镜下大部分菌体呈蓝色,少部分菌体呈粉红色,如图 3 所示。疑似抗酸阳性菌。再次进行加热抗酸染色,镜下清晰可见菌体红色,如图 4 所示。确认抗酸染色阳性。

因考虑为 RGM,菌株送往海南医学院第二附属医院微生物室,采用博奥生物集团有限公司的分支杆菌菌种鉴定试剂盒 DNA 微阵列芯片法进行检测。鉴定结果为:偶发分枝杆菌。血培养厌氧瓶培养 5 d 未见细菌生长。6 月 10 日临床医生接到血培养结果后迅速调整抗生素为多西环素(0.2 g/支,每天注射一支)、头孢西丁(1.0 g/支,每 8 h 注射一支)联合阿米卡星治疗(2 ml:0.2 g/支,每天注射一支),治疗 7 d,效果显著,患者再无反复发热,C 反应蛋白及降钙素原指标逐步下降。6 月 17 日停用阿米卡星,继续用多西环素和头孢西丁治疗 5 d,再次进行血培养未见细菌生长。6 月 22 日,患者好转出院回家休养。出院后患者口服阿奇霉素继续治疗。7 月 10 日复查 CT 显示:双肺炎症较前基本

吸收,仍见多发小结节影。继续口服阿奇霉素治疗,10 月 23 日随访患者状态良好。2021 年 1 月 15 日再次随访,患者因为直肠癌肺转移病重已死亡。

讨 论

近年来,RGM 的分离率、临床感染率和发病率总体上呈逐渐增多的趋势,常见于脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、偶发分枝杆菌等^[3]。RGM 是专性需氧菌,可以感染人体的肺脏、骨骼、淋巴结、皮肤软组织等,临床表现为肺炎、反复发热、淋巴结炎、皮肤软组织感染及播散性疾病等。国内从血培养中分离培养出 NTM 的病例少见报道。黄梅会等^[2]收集近 5 年国内外诊断明确、资料较完整的 RGM 血流感染病例报道 15 例,加上海南省人民医院的 5 例确诊患者,共 20 例,进行汇总,其中,偶发分枝杆菌(6 株)和产黏液分枝杆菌(5 株)占 RGM 血流感染的 55%;导管相关感染 7 例,恶性肿瘤化疗后 6 例。可见,RGM 血流感染常见菌为偶发分枝杆菌和产黏液分枝杆菌,且常发生于导管相关性或恶性

肿瘤化疗后等免疫力低下人群。本例患者在直肠癌化疗及 2 型糖尿病长期使用激素治疗过程中感染偶发分枝杆菌引起菌血症,与其免疫力低下有关。

Koh 等^[4]和刘淑芬等^[5]指出,头孢西丁对偶发分枝杆菌和脓肿分枝杆菌等 RGM 具有较强的抗菌作用,大多数 RGM 对氟喹诺酮类及大环内酯类药物敏感,但其可能存在红霉素核糖体甲基化酶基因(*erm* 基因),可诱导大环内酯类药物产生耐药^[6]。本例患者中,临床医生在接到血培养报告后调整抗生素为多西环素+头孢西丁+阿米卡星治疗 7 d,患者不再出现反复发热,且炎症指标也降至参考范围之内。后停用阿米卡星,继续用多西环素和头孢西丁治疗 5 d,再次进行血培养未见细菌生长,患者好转出院回家休养。

本例患者因直肠癌术后化疗入院,入院 3 d 后出现不明原因反复发热、畏寒,临床医生开始误诊为支原体并发细菌感染引起的肺炎,用哌拉西林舒巴坦+莫西沙星进行抗支原体和细菌感染治疗,患者反复发热情况并未好转。直到接到微生物室报告血培养检出偶发分枝杆菌的报告才明确感染病原菌,进而调整抗生素为多西环素、头孢西丁联合阿米卡

星,患者不再反复发热,情况好转。因为 RGM 可分布在自来水、医疗配水系统、淋浴喷头等中,可引起院内感染。本例患者是在入院后第 3 天出现反复发热,是否为院内感染还有待考证。但值得注意的是,阿米卡星有肾毒性和耳毒性,应慎用,治疗前应对患者进行肾功能检查和听力测试(保存听力基线水平),以便治疗后判断患者有无肾功能和听力损伤。本例患者治疗过程中不足之处是在应用阿米卡星治疗之前没有进行听力基线水平测试,治疗后无法判断该药物对患者是否有耳毒性。在用阿米卡星之前只做了肾功能检查,用药 7 d 后肾功能未损伤。

综上所述,对于 RGM 引起的血流感染,准确、快速地对 RGM 菌种进行鉴定对临床诊断及抗感染治疗至关重要,临床微生物工作者要加强对 RGM 的认识。分枝杆菌细胞壁具有大量脂质,革兰染色不易着色,部分菌体可见链状排列的异染颗粒,大部分可形成不着色的“鬼影儿”,因此很容易被我们忽视。加做抗酸染色(分枝杆菌与石碳酸复红染料经过加热后牢固结合形成复合物,此时加盐酸酒精不能让其脱掉红色,当再加碱性美兰复染后,分枝杆菌仍然为红色,而其他细菌及背景中的物质为蓝色)能辅助判断为分枝杆菌,再延长培养时间可防漏检。分枝杆菌革兰染色不易着色的这一特点给对 RGM 认识不足的临床微生物工作者带来一定的困难。希望通过本病例报道能够使临床微生物室加深对

RGM 的认识,以便准确、快速鉴定病原菌并为临床提供有效帮助,方便临床及早对患者制定有效的抗感染治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Tagashira Y, Kozai Y, Yamasa H, et al. A cluster of central line-associated bloodstream infections due to rapidly growing nontuberculous mycobacteria in patients with hematologic disorders at a Japanese tertiary care center: an outbreak investigation and review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(1):76-80. doi:10.1017/ice.2014.14.
- [2] 黄梅会, 吴华, 王旭明. 快速生长分枝杆菌菌血症的菌种分布及临床研究. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(10):936-941. doi:10.12138/j.issn.1671-9638.20195065.
- [3] 钟业腾, 林明冠, 林翀, 等. 海南地区疑似肺结核患者非结核分枝杆菌感染特征. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(8):701-707. doi:10.12138/j.issn.1671-9638.20195040.
- [4] Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3):405-410. doi:10.1164/rccm.201003-0395OC.
- [5] 刘淑芬, 郑江花, 胡秀华, 等. 从血液中分离脓肿分枝杆菌 1 例报道. *检验医学*, 2018, 33(12):1086-1087. doi:10.3969/j.issn.1673-8640.2018.12.006.
- [6] Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*, 2013, 346:f1235. doi:10.1136/bmj.f1235.

(收稿日期:2021-01-20)

(本文编辑:王然 郭萌)