

1 例脑出血患者术后疑似颅内感染龟分枝杆菌的药物治疗分析

孟凡堰¹, 梁虹艺²(1.安顺市人民医院药剂科, 贵州 安顺 561000; 2.中国人民解放军南部战区总医院临床药学科, 广州 510010)

摘要: 目的 提高对颅内感染龟分枝杆菌的临床认识。方法 回顾性分析 1 例疑似龟分枝杆菌引起颅内感染的临床资料, 并复习相关文献。结果 本例患者因脑出血术后手术切口感染继发颅内感染, 经宏基因组新一代测序技术对脑脊液进行检测, 疑似病原菌为龟分枝杆菌, 结合病原学结果和药动学特点使用利奈唑胺治疗后病情有所好转。结论 龟分枝杆菌已成为继发于皮肤侵入性操作后重要的医院获得性感染致病菌, 应引起临床和感控的高度重视, 采取早识别、早控制的措施, 以避免引起播散性感染, 特别是治疗难度较大的颅内感染, 并警惕潜在的医院内部传播风险。

关键词: 龟分枝杆菌; 颅内感染; 药物治疗

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)02-0231-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.015

引用本文: 孟凡堰, 梁虹艺. 1 例脑出血患者术后疑似颅内感染龟分枝杆菌的药物治疗分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 231-234.

Pharmacotherapy Analysis of One Case of Suspected Intracranial Infection Caused by *Mycobacterium Chelonae* After Cerebral Hemorrhage Operation

MENG Fanyan¹, LIANG Hongyi²(1.Department of Pharmacy, People's Hospital of Anshun City, Anshun 561000, China; 2.Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Southern Theatre Command, PLA, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the clinical understanding of suspected intracranial infection of *Mycobacterium chelonae*. **METHODS** The clinical data of one case of suspected intracranial infection caused by *Mycobacterium chelonae* were retrospectively analyzed, and reviewed the literature. **RESULTS** The patient suffered from surgical incision infection and secondary intracranial infection after cerebral hemorrhage operation. The detection of cerebrospinal fluid by the metagenomics next-generation sequencing showed that the suspected pathogen was *Mycobacterium chelonae*. Combined with the etiological results and pharmacokinetic characteristics, the condition was improved after treatment with linezolid. **CONCLUSION** *Mycobacterium chelonae* has become an important nosocomial infection pathogen secondary to skin invasive operation. It should pay more attention to clinical and infection control, take early identification and control measures to avoid causing disseminated infection, especially intracranial infection which is difficult to treat, and should be alert to potential hospital transmission risk.

KEYWORDS: *Mycobacterium chelonae*; intracranial infection; pharmacotherapy

非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)广泛存在于环境中, 可造成人类的机会性感染。近年来, 受气候、环境、检测手段、人口老龄化、免疫抑制宿主增多、抗感染药物长期应用等因素影响, NTM 感染所引起的疾病呈快速增多趋势, 并已成为危害人类健康的重要公共卫生问题, 在美国的流行率已超过肺结核, 其最常见的感染部位为肺部, 其次为淋巴结、皮肤及皮下软组织^[1-3]。由于脑脊液细菌培养常呈阴性、抗感染治疗效果差、病死率高等, NTM 颅内感染诊断率极低, 报道较罕见^[4]。龟分枝杆菌(*Mycobacterium chelonae*, MC)作为 Runyon 分类法第Ⅳ组无色素的快速生长分枝杆菌, 主要通过污染的水或手术器械传播, 可引起脓肿、肺部以及伤口感染^[1]。随着宏基因组新一代

测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)的推广应用, 许多以往不易在常规检测中发现的特殊病原体得以发现^[5]。笔者通过报道 1 例经脑脊液 mNGS 测定后考虑疑似 MC 颅内感染的病例, 并对国内外相关的文献进行复习, 同时对抗感染药物治疗进行分析, 以期为临床医师和药师在考虑 MC 引起颅内感染时提供参考。

1 病例资料

患者, 男, 46 岁, 2020 年 5 月 15 日因“突发意识障碍伴呕吐”入院, 血压达 260/130 mmHg, 头颅 CT 示: 右侧基底节区脑出血; 蛛网膜下腔出血; 中线结构向左侧移位, 可疑脑疝形成。急诊行开颅血肿清除术并去骨瓣减压术, 术后转入重症监护病房, 诊断为右侧基底节区脑出血、蛛网

基金项目: 安顺市科技计划项目(安市科社[2021]55 号); 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2021]一般 557)

作者简介: 孟凡堰, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: mfy_0@163.com

膜下腔出血、脑疝、去骨瓣减压术后、高血压 3 级极高危。至 6 月 3 日(d20), 患者神志呈持续深昏迷状态, 入院以来因并发肺部感染曾先后调整使用注射用哌拉西林他唑巴坦钠(d2-4 3.375 g iv q8h)、注射用美罗培南(d5-15 2.0 g iv q8h)和注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(d16-22 3.0 g iv q8h), 经治疗后肺部感染得到有效控制, 亦未出现颅内感染表现, 脑脊液常规与生化检查未见明显异常。6 月 4 日(d21), 患者因手术切口恢复欠佳, 考虑有脑脊液漏形成可能, 予清创缝合术, 术中见坏死性肉芽组织, 皮下未见脑膜及人工脑膜, 脑组织搏动良好。术后未见骨窗压力升高, 无明显颈抗、脑脊液浑浊等, 头皮切口换药无明显渗出, 但体温、血白细胞计数、降钙素原, 以及脑脊液白细胞计数、蛋白均出现明显上升趋势, 仍考虑清创缝合术后颅内感染可能, 经验性再次调整使用注射用美罗培南(d23-31 2.0 g iv q8h)联合注射用万古霉素(d23-31 1.0 g iv q8h)抗感染治疗。由于院内痰液、脑脊液等多次培养均呈阴性, 且感染相关抗体抗原检测未见异常, 于 6 月 10 日行脑脊液 mNGS 检测, 结果提示 MC 感染可能, 序列数为 5。至 6 月 14 日, 部分指标出现进行性好转, 但脑脊液白蛋白却呈显著增高, 达 $4.97 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 且 C 反应蛋白、体温和清创缝合术区未见明显好转。6 月 15 日(d32)结合脑脊液 mNGS 检测结果将抗感染治疗药物调整为利奈唑胺葡萄糖注射液(d32-45 600 mg iv q12h)联合注射用哌拉西林他唑巴坦钠(d32-45 3.375 g iv q8h)至 6 月 28 日(d45)

家属要求出院时, 清创缝合术区皮肤软组织在 d32-45 呈进行性明显好转, 切口部位已基本愈合, 患者虽仍呈深昏迷状态, 但体温进行性好转, 上述指标以脑脊液蛋白改善最为显著, 进行性下降至 $0.51 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 接近正常上限值, 此外体温较前有显著改善, 其余指标中除全血白细胞计数在 $7.74 \sim 12.9 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 有所波动外, 均无显著变化, 清创术前后实验室检查相关指标见图 1~2。出院诊断: 右侧基底节区脑出血、蛛网膜下腔出血、脑疝、去骨瓣减压术后颅内感染、枕部皮肤软组织感染、高血压 3 级极高危。出院 2 个月后电话随访时患者仍在外院住院治疗, 持续处于昏迷状态, 家属诉头皮切口的皮肤软组织感染部位已痊愈, 但仍偶有低热。

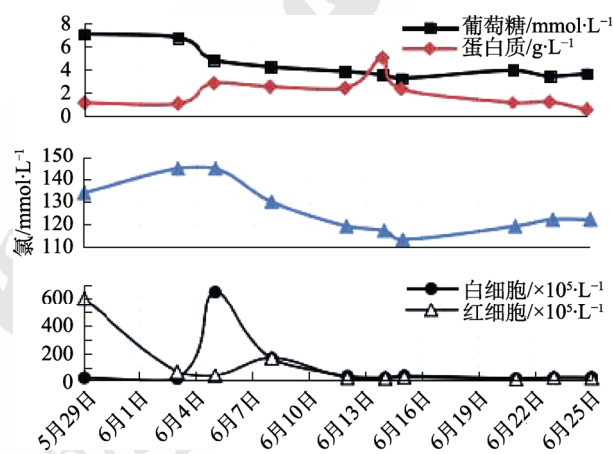


图 1 脑脊液常规及生化检查相关指标变化
Fig. 1 Change of related indexes of routine and biochemical examination of cerebrospinal fluid

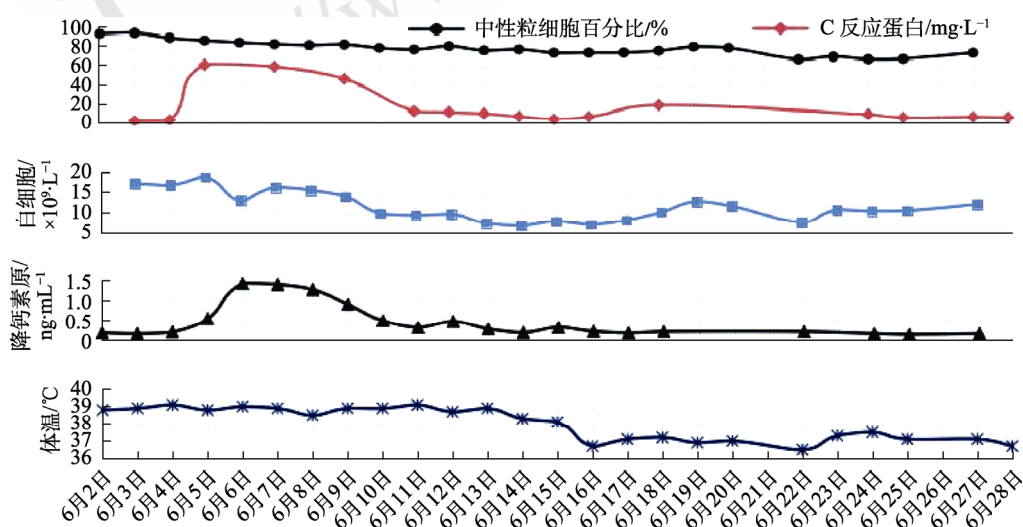


图 2 体温与血液检查感染相关指标变化
Fig. 2 Change of body temperature and infection-related indicators of blood examination

2 分析与讨论

1992年,MC与脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*, MA)已由龟-脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium chelonae-abscessus*)分别归为自己的种^[6]。MC像多数快速生长分枝杆菌一样对含氯和一些常用消毒剂(如戊二醛)均有耐受性,因其在环境中的顽固存在可引起高危患者的感染^[7-8]。与其他NTM不一样,MC引起肺部疾病较罕见,主要发生在有潜在肺部疾病者身上,最常见的是皮肤软组织感染,可引起局限性蜂窝织炎、皮下脓肿或播散性感染,且多达75%的播散性感染最初为定植感染,而皮肤创伤被认为是侵袭感染的病因^[9]。另外,播散性感染与器官移植、糖尿病、恶性肿瘤、长期使用皮质类固醇和免疫抑制剂等有关,足疗、足浴以及用墨水纹身都是危险因素^[10]。该患者开颅术后导致脑膜破坏,切口愈合不佳,伴坏死性肉芽组织形成并考虑脑脊液漏可能,这与文献报道的描述高度一致,主要表现为在外科手术切口处皮肤软组织感染和脑膜破坏的基础上,通过骨窗直接侵犯颅内,同时ICU住院时间长、长期用广谱抗菌药物等也可能是形成MC颅内感染的诱发因素。

NTM达190多种,诊断难,治疗选择有限,通过临床症状、脑脊液生化等诊断颅内感染往往缺乏特异性^[2-4]。mNGS可克服既往以生化试验为主的经典方法所存在的操作复杂、耗时且不准确等缺点,对样本中的核酸进行高通量测序,较适于急危重症和疑难感染的诊断^[5],有望逐渐解决神经系统侵袭性病原体鉴别难的问题^[11-12],对于发现该患者可能存在MC感染就起到了关键作用。

MC引起的颅内感染罕见报道,目前也没有相关指南或共识性的建议,少数关于NTM引起颅内感染的病例报道主要参考了其他部位NTM感染的原则进行治疗,包括手术治疗、药物治疗、手术联合药物治疗。另外,多数针对MC非颅内感染的治疗建议均基于体外实验室观察、临床个案、回顾性观察和专家意见,最佳的治疗干预措施、疗程均没有较强的循证依据。因此,受限於病原学的发现、药敏试验、NTM菌种间耐药差异大等,药物治疗应尽量结合治疗前的药敏试验结果、用药史和既往的有限报道^[1]。

MC和MA相较于对常见抗结核药物大多耐药的NTM来说耐药程度更高。另外,MC由于缺

乏MA对大环内酯类药物耐药的*erm*基因而对该类药物的治疗反应较MA更好^[13]。报道表明^[13],大环内酯类抗菌药物是治疗MC的基石,克拉霉素或阿奇霉素是首选药物,且单药治疗局部感染可能已足够,尤其与外科清创术一起使用时。氯法齐明有良好的体外活性,与阿米卡星有协同作用^[14-15]。妥布霉素是氨基糖苷类的首选,而亚胺培南是碳青霉烯类的首选,多西环素则仅有约20%敏感^[13,16]。另外,替加环素也有良好的体外活性,在MA和MC感染的联合治疗中>60%的患者临床症状有所改善,但>90%的患者出现不良反应,以恶心呕吐最常见,通常作为替代药^[17]。专家共识对MC皮肤、软组织和骨病的推荐治疗方案建议至少联合2种敏感药物,如妥布霉素、克拉霉素和喹诺酮类药物^[1]。然而,对于颅内感染者,多数药物均较难透过血脑屏障,在可被选择的药物中,阿米卡星治疗脑膜炎时在脑脊液中的浓度可达同期血药浓度的50%,可作备选,利奈唑胺的脑脊液/血浆AUC比值为0.5~0.9,可较好地透过血脑屏障并达有效抗菌浓度^[18]。其中,利奈唑胺对MC有良好体外活性,敏感率可>50%^[13,16],被证明其治疗是成功的,但与替加环素类似,考虑其费用和不良反应风险,往往作为次选^[15]。需要注意的是,长期应用利奈唑胺后不良反应发生率高达69.7%,包括60.6%的周围神经病变、24.2%的骨髓抑制和9.1%的视神经病变,还有胃肠道反应、贫血、低钠血症等,体质量偏小者更易发生^[19-20]。因此,一般不建议利奈唑胺治疗>4周,但对MC皮肤、软组织感染的疗程却被推荐至少4个月,骨病至少6个月,MC肺病至痰培养转阴后12个月^[1],对于播散性感染建议至少6个月或直到所有症状和体征消失^[16]。

该患者在头皮切口清创缝合术后考虑颅内感染可能,经美罗培南联合万古霉素治疗后,部分指标好转,但C反应蛋白、脑脊液白蛋白、体温及清创缝合区未明显好转,经脑脊液mNGS检测后考虑MC感染可能,并结合检测结果和可获得性药物的药动学特点调整使用利奈唑胺联合哌拉西林他唑巴坦。调整治疗仅2d后,其体温、C反应蛋白、血白细胞、脑脊液蛋白等指标均出现明显的改善,并在随后2周左右出现皮肤软组织进行性的显著改善。由此可见,在头皮切口清创缝合术的基础上针对MC调整使用利奈唑胺,无论

是颅内还是皮肤软组织的感染均取得了较明显的疗效,同时也进一步反证了 MC 可能同时引起了皮肤软组织和颅内的感染。患者出院后的具体治疗方案并不清楚,但从出院 2 个月后的随访情况看,持续出现的间断性低热不排除 MC 尚未得到有效治疗可能,所以对颅内感染者来说,足够的疗程可能是必要的。但此类患者苏醒困难,预后差,长期治疗的依从性下降,往往又难以观察到长程治疗后的疗效。另外,在调整使用利奈唑胺联合哌拉西林他唑巴坦前后除了脑脊液蛋白有明显变化外,该患者在脑脊液常规及生化指标方面并未出现显著的特征性的指标变化,与其他 NTM 感染的特点相一致。

3 总结

MC 是一种耐药程度较高的 NTM,既往报道较多的是在皮肤创伤的基础上引起皮肤软组织感染,其感染率不断增加,已成为皮肤侵入性操作后重要的医院获得性感染致病菌。MC 所引起的颅内感染报道较为罕见,但随着诸如 mNGS 等新兴检测技术应用,对这些常规微生物检验常无法检测到的特殊病原体,其鉴别难的问题有望得到解决。由于 MC 本身对多种药物耐药,在引起颅内感染后其治疗难度更大,因此,该细菌应引起临床和感控的高度重视,采取早识别、早控制的措施,以避免引起患者自身的播散性感染,尤其是像中枢神经系统这样重要的组织器官,并警惕潜在的医院内部传播风险。同时,深入开展鉴定检测、药敏试验、治疗策略等研究是非常有必要的。

REFERENCES

- [1] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [2] BALDWIN S L, LARSEN S E, ORDWAY D, et al. The complexities and challenges of preventing and treating nontuberculous mycobacterial diseases[J]. PLoS Neglected Trop Dis, 2019, 13(2): e0007083.
- [3] DALEY C L, IACCARINO J M, LANGE C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(4): e1-e36.
- [4] GUO W T, CHEN Y Y, SHAO K M, et al. Research progress of intracranial infection associated with non-tuberculous mycobacteria[J]. Med J Chin PLA(解放军医学杂志), 2019, 44(10): 896-900.
- [5] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 151-155.
- [6] KUSUNOKI S, EZAKI T. Proposal of *Mycobacterium*

- peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. abscessus (Kubica et al.) to Species Status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov.[J]. Int J Syst Bacteriol, 1992, 42(2): 240-245.
- [7] SVETLÍKOVÁ Z, SKOVIEROVÁ H, NIEDERWEIS M, et al. Role of porins in the susceptibility of *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium chelonae* to aldehyde-based disinfectants and drugs[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(9): 4015-4018.
- [8] CHEN M J, ZHAO R. Clinical pharmacist's practice participated in the diagnosis and treatment of a patient infected with *Mycobacterium iranicum*[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(7): 867-871.
- [9] KOTHAVADE R J, DHURAT R S, MISHRA S N, et al. Clinical and laboratory aspects of the diagnosis and management of cutaneous and subcutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(2): 161-188.
- [10] MCFEE R B. *Mycobacterium chelonae*[J]. Dis Mon, 2013, 59(12): 439-440.
- [11] HUANG C Y, HU R C, ZHANG Y Z, et al. The next-generation sequencing technology for diagnosis of pulmonary tuberculosis and pulmonary nontuberculous mycobacterial diseases: two cases report and literature review[J]. Chin J Respir Crit Care Med(中国呼吸与危重监护杂志), 2019, 18(1): 21-25.
- [12] ZHAO J J. Progress in diagnosis and treatment of tuberculous meningitis[J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2020, 18(16): 180-183.
- [13] NASH K A, BROWN-ELLIOTT B A, WALLACE R J. A novel gene, erm(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(4): 1367-1376.
- [14] SHEN G H, WU B D, HU S T, et al. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 400-404.
- [15] VAN INGEN J, TOTTEN S E, HELSTROM N K, et al. *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6324-6327.
- [16] BROWN-ELLIOTT B A, NASH K A, WALLACE R J. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(3): 545-582.
- [17] WALLACE R J, DUKART G, BROWN-ELLIOTT B A, et al. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(7): 1945-1953.
- [18] DI PAOLO A, GORI G, TASCINI C, et al. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid[J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52(7): 511-542.
- [19] NIE W J, WANG Q F, ZHOU W Q, et al. Analysis on the efficacy and safety of linazolidamide in treating drug-resistant tuberculosis[J]. Chin J Med(中国医刊), 2020, 55(8): 891-894.
- [20] JIN L Y, ZHANG S B, LIU H F, et al. Retrospective analysis of risk factors for linezolid-associated hyponatremia in critical patients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(18): 2241-2244.

收稿日期: 2021-04-01
(本文责编: 沈倩)