

CASE STUDIES
IN INFECTIOUS DISEASES
INTEGRATING THEORY
WITH CLINICAL PRACTICE

翁心华

WENGXINHUA 2014

疑难感染病和发热病例 精选与临床思维

精选精彩确诊案例，
阐述诊治过程、经验体会及诊疗思路，
配以翁心华教授等权威专家的实践心得，
并结合国内外参考文献加以评述，
相信临床医生可从这些最后揭开谜底，
获得确诊的疑难杂症分析过程中获得独特享受，
在愉悦的医学思维中提升诊治水平。

主编 翁心华 张继明 张文宏



上海科学技术出版社

翁心华

疑难感染病和发热病例 精选与临床思维(2014)

——主编——

翁心华 张继明 张文宏

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

翁心华疑难感染病和发热病例精选与临床思维. 2014/ 翁心华, 张继明, 张文宏主编. -- 上海: 上海科学技术出版社, 2014.10
ISBN 978-7-5478-2403-0

I. ①翁… II. ①翁… ②张… ③张… III. ①感染-疑难病-病案-汇编 ②发热-疑难病-病案-汇编 ③感染-疑难病-诊疗 ④发热-疑难病-诊疗 IV. ①R4

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第228849号

翁心华疑难感染病和发热病例精选与临床思维(2014)

主编 翁心华 张继明 张文宏

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路193号 www.ewen.co

上海中华商务联合印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 12.25 插页 4

字数: 270千字

2014年10月第1版 2014年10月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-2403-0/ R·807

定价: 98.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向承印厂联系调换

内 容 提 要

2013年复旦大学附属华山医院终身教授翁心华获得中国医生白求恩奖章,表彰他作为一名临床医生在感染病领域与内科学领域做出的贡献。翁心华教授是我国德高望重的感染病学家、内科学家,是至今仍活跃在临床一线的名医。翁心华教授带领的华山医院感染科,是我国最早的国家级重点学科之一,又是我国最重要的集感染病预防、诊断、治疗为一体的临床医疗中心之一,也是国家首批博士点、首批国家重点学科、国家教育部211重点一期和二期建设学科。数十年来,华山医院感染科在诊治传染病及感染病的医疗中具有学科特色和优势,收治了大量疑难病例和发热待查病例,其中不乏经典的疑难病例。本书精选近两年来较为精彩的确诊病例,对它们的诊治过程加以描述,附上医师经验体会和诊疗思路,配以翁心华教授等具有丰富临床经验医师的实践心得,并结合国内外参考文献予以评论,相信对临床有浓厚兴趣的医生可以从对这些疑难杂症分析中获得独特的享受,在愉悦的医学思维流中提高疑难感染病诊治水平。

作者名单

主 编

翁心华 张继明 张文宏

副主编

朱利平 黄玉仙 陈 澍

秘 书

胡越凯 张 舒

编 者

(以汉语拼音为序)

陈 晨 陈明泉 胡越凯 贾 雯 蒋卫民
金嘉琳 李 宁 李 谦 卢洪洲 卢 清
毛日成 邵凌云 施光峰 汪 婷 王新宇
杨飞飞 张 舒 郑建铭 朱浩翔

前 言

2012年夏,我们曾整理出版了具有代表性的包括100余例疑难发热待查病例在内的《翁心华疑难发热病例精选与临床思维》一书,其内容涉及感染性疾病、结缔组织病-血管性疾病、肿瘤性疾病等多个领域,图书出版后,颇受年轻临床医生青睐,第一册业已售罄。为此,2013年夏又收集了近一年在临床工作珍留的资料,又编著了第二册,书名改称为《翁心华疑难感染病和发热病例精选与临床思维》,为保持连贯性,仍以翁心华冠名,但实际上大大发挥了我科近年来脱颖而出的中年专家的作用。张文宏教授作为第二册共同主编参与大量的工作,旨在将疑难病例范围拓宽,不仅有以发热为主要表现的扑朔迷离的疑难病例,还有可以无发热表现、极易误诊的常见病或罕见病。第二册出版后,也所剩不多,写信来索要者不少,为此,我们又将近一年来收集的近30例病例整理成册。全书不仅有大量细菌、真菌感染的疑难病例,还增加了颇受忽视的寄生虫罕见病例以及在临床工作中令人棘手的疑难肝病病例等。在本册的编写过程中,为保持出书的连贯性,保留了前两位主编,同时又增加了张继明教授作为共同主编,他为促成本书及时与读者见面做出了重要贡献。

本书是由有多年临床实战经验的教授或副教授以上的医生亲自操笔书写,尽量做到避免重复。值得再次强调的是,在高科技时代,仍应倡导勿忘临床医学的本质,对疾病的诊断,最主要的还是对病史细致的探寻,充分与患者交流,获得可靠的基本素材,并认真地做好望诊、触诊、叩诊、听诊。传统古典的诊断方法虽然没有目前深受大家欢迎的CT、B超、血管造影甚至PET-CT等先进仪器看上去精确,但可给医生一种非常直观的感受。这种通过医生和患者充分交流与接触,以及基本化验和简单初筛性检查而获得诊断的经过,最能得到对疾病的理解与体会,这正是我们所认定的临床医学的本质。我们重申,并不反对在临床上充分应用先进仪器,但不能脱离以人为本的医学精神,

要避免以仪器为中心以及临床诊治过程物化的趋势,这种趋势特别不利于年轻医生的临床能力与临床思维的进步。

最后还必须说明,虽然已有多本图书出版的经验,但由于编者知识的局限性,错误在所难免,衷心寄望读者给予批评与指正。



翁心华

2014年9月

缩 略 词

ABPA	变应性支气管肺曲霉病	GGT	γ -谷氨酰转肽酶
AFP	甲胎蛋白	GM	半乳甘露聚糖试验
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GM-CSF	粒单核细胞集落刺激因子
AIH	自身免疫性肝炎	GVHD	移植物抗宿主病
AKP	碱性磷酸酶	H	异烟肼
ALCL	间变性大细胞淋巴瘤	Hb	血红蛋白
ALK	间变淋巴瘤激酶	HbcAb	乙肝 c 抗体
ALT	丙氨酸氨基转移酶	HbeAg	乙肝 e 抗原
AML	急性髓细胞白血病	HbsAg	乙肝表面抗原
ANA	抗核抗体	IE	感染性心内膜炎
ANCA	抗中性粒细胞胞质抗体	IGRA	γ 干扰素释放试验
AST	天冬氨酸转氨酶	INR	国际正常化比值
BP	血压	iv	静脉给药
BRIC	良性复发性肝内胆汁淤积	IVP	静脉肾盂造影
Ca	钙	K	钾
Cl	氯	L	淋巴细胞
CLD	皮肤淋巴增生性疾病	LA	乳酸性酸中毒
COPD	慢性阻塞性肺病	LDH	乳酸脱氢酶
CPK	肌酸磷酸激酶	LTBI	潜伏性结核感染
CRP	C 反应蛋白	M	单核细胞
CSF	脑脊液	MAC	鸟-胞内分枝杆菌复合体
CST	海绵窦血栓形成	MAOIs	单胺氧化酶抑制剂
Dbil	结合胆红素	MDR	耐多药结核
DLBCL	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	MDS	骨髓增生异常综合征
DVT	肢体深静脉血栓形成	MELAS	线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒及卒中样发作
DXM	地塞米松	Mg	镁
ESR	红细胞沉降率：(血沉)	MIC	最小抑菌浓度
FUO	不明原因发热	MRCNS	耐甲氧西林表皮葡萄球菌

(续表)

MRSA	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	R	利福平
N	中性粒细胞	RRF	破碎红纤维
Na	钠	RHIE	右侧感染性心内膜炎
NTM	非结核分枝杆菌	rRNA	核糖体核糖核酸
OR	风险比	SDB	血清直接胆红素
P	磷	T	体温
P	脉搏	Tbil	总胆红素
PAP	肺泡蛋白沉着症	TSH	促甲状腺激素
PBC	原发性胆汁性肝硬化	VRE	耐万古霉素的肠球菌
PCT	降钙素原	VTE	静脉血栓栓塞症
PE	肺动脉栓塞	WBC	白细胞
PFIC	进行性家族性肝内胆汁淤积	XDR	广泛耐药结核
PLNLs	原发性淋巴结淋巴瘤	Z	吡嗪酰胺
PLT	血小板	5-HTS	5-羟色胺综合征
PSC	原发性硬化性胆管炎	↑	高于参考值上限
PT	血浆凝血酶原时间	↓	低于参考值下限
R	呼吸		

目 录

1 脑脊液培养疑为分枝杆菌的奴卡菌脑膜炎	1
2 免疫正常者的肺奴卡菌病	7
3 发生于免疫缺陷患者的重症李斯特菌中枢神经系统感染	22
4 失代偿性肝硬化患者腹水 PCR 法证实嗜麦芽窄食单胞菌感染引起的自发性腹膜炎	28
5 以腰椎病变为突出表现的布鲁菌感染	33
6 难治性金黄色葡萄球菌性右心心内膜炎	40
7 使用达托霉素治疗有效的耐万古霉素的肠球菌感染(VRE)所引起的肝脓肿及血流感染	47
8 以发热待查入院的亚急性血源播散性结核病	54
9 肺部表现类似肺泡蛋白沉积症伴肺栓塞的血行播散型肺结核	60
10 非 HIV 感染者的播散性鸟分枝杆菌病	67
11 咳嗽、咳痰,痰中带血 1 月余,确诊肺曲霉菌病治疗不佳,最终发现合并肺癌	73
12 起搏器植入术后曲霉菌心内膜炎	80
13 反复淋巴结肿大 11 年后继发中枢神经感染的马尔尼菲青霉病	84
14 粗球孢子菌、结核分枝杆菌和细菌混合性中枢神经系统感染	94
15 反复发热 10 月余的巴贝虫病	102
16 疑似肝内肿瘤的肝片形吸虫感染	108
17 极为罕见的间歇性发热三年伴淋巴细胞异常增高的三日疟	113
18 头痛、发热,伴突发眶周炸裂样疼痛、上睑下垂、眼球突出固定、结膜充血水肿的感染性海绵窦血栓形成	118
19 病程长达数年至数十年的良性复发性肝内胆汁淤积	125

20	罕见的进行性家族性肝内胆汁淤积	135
21	以伴显著皮肤受累的淋巴结炎为首发和突出表现的间变性大细胞淋巴瘤	145
22	误认为皮肤软组织感染的弥漫大 B 细胞性淋巴瘤	152
23	类似脑膜炎为首发表现、脑脊液结核 PCR 阳性、一年半后 MRI 才有占位出现的胶质母细胞瘤	157
24	慢性乙型肝炎患者替比夫定抗病毒治疗期间发生严重乳酸酸中毒	163
25	利奈唑胺致 5-羟色胺综合征	171
26	抗结核药物相关的视野缺损	175
27	以发热、癫痫伴间歇性失明起病的线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒及卒中样发作(MELAS)综合征	180

脑脊液培养疑为分枝杆菌的奴卡菌脑膜炎

内 容 提 要

- 中枢神经系统感染是临床常见病,病原学诊断颇为重要,但仍非常困难。
- 该例患者虽然脑脊液涂片为抗酸杆菌、培养为分枝杆菌,但经积极治疗却未奏效。最终依靠分子生物学检测进行菌种鉴定为奴卡菌而判定为奴卡菌脑膜炎。
- 该例患者虽然几经波折达数月之久,但最终治愈。

病 史 摘 要

患者,女性,22岁。因“发热伴头痛3周余”于2011年7月27日首次入院。患者2011年5月底感冒后出现头痛,伴发热,体温38℃左右,伴畏寒、寒战及夜间盗汗。给予对症治疗,症状无明显缓解。6月中旬患者头痛加重,伴恶心、呕吐,且仍发热。2011年6月19日至当地医院就诊,查血常规示白细胞偏高(具体不详),腰穿查脑脊液示:微浑,白细胞0个/L,蛋白质1630 mg/L,糖1.66 mmol/L,氯化物118 mmol/L。头颅MRI未见异常。怀疑“结核性脑膜炎”,予利福平、异烟肼、左氧氟沙星等抗结核治疗,同时给予头孢他啶、更昔洛韦、地塞米松等治疗,但头痛、发热好转不明显。6月23日复查脑脊液示:白细胞 1300×10^6 /L,以多核细胞为主;蛋白质1370 mg/L,糖1.63 mmol/L,氯化物118 mmol/L。予拉氧头孢抗感染,头痛缓解,发热持续5天后降至正常。但体温复又上升,体温最高38.5℃。7月11日外院改用头孢曲松(罗氏芬)治疗,患者头痛缓解,发热持续5天后降至正常,复查脑脊液较前好转,外周血T-SPOT.TB阴性。但患者7月20日再次出现发热,体温最高39.7℃,伴畏寒、寒战,遂于7月23日加用抗结核治疗(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇),患者体温逐渐下降至正常。

既往史 2010年摔伤致右股骨骨折,行骨折处内固定术,愈合良好。

入院体格检查 T 36.8℃,P 80次/min,R 20次/min,BP 120/75 mmHg。神志清楚,发育正常,营养良好,回答切题,自主体位,查体合作。全身皮肤黏膜无皮疹及瘀点瘀斑。颈软,无抵抗。双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音。心率80次/min,律齐。腹平坦,全腹无压痛,无肌紧张及反跳痛,肝脾肋下未触及,肾区无叩击痛。右侧大腿见纵行陈旧性瘢痕。Kernig征及Brudzinski征阴性。生理反射正常,病理反射未引出。

辅助检查 入院后复查脑脊液:白细胞 5×10^6 /L;蛋白质365 mg/L,糖2.8 mmol/L(同步血糖5 mmol/L),氯化物125 mmol/L。血常规:正常范围内。T细胞亚群:正常范围内。

肺 CT: 未见明显异常。头颅 MRI: 未见明显异常。

问题: 如何判断该患者目前的诊断?

该患者以发热、头痛为主要表现,病程初期查脑脊液提示,细胞数 $>1\ 000\times 10^6/L$,且蛋白质升高、糖和氯化物降低。因此该患者的“中枢神经系统感染”诊断明确。在病原学诊断方面,考虑到该患者为年轻女性,起病较急,曾发现血常规白细胞偏高,脑脊液细胞数明显升高,外周血 T-SPOT, TB 阴性,且抗感染治疗有效,因此首先考虑“化脓性脑膜炎”可能。

值得注意的是,该患者在首次就诊时,当地医院查脑脊液提示异常,可能由于细胞数为 0,遂考虑“结核性脑膜炎”给予抗结核治疗,显得有些仓促。因为当时支持结核的诊断依据尚不足,临床上还需仔细检查,寻找线索来帮助明确病原学诊断。

诊疗经过

患者入院复查腰穿结果基本正常,复查外周血 T-SPOT, TB 仍阴性(图 1.1),且无发热、头痛等不适,考虑“化脓性脑膜炎”控制良好,遂停药观察体温。但 1 周后患者再次出现发热,随访腰穿检查脑脊液白细胞复又上升,于 8 月 2 日再次予头孢曲松治疗。但患者出现全身皮疹伴瘙痒,考虑药物过敏。8 月 3 日改用美罗培南治疗,并每周复查脑脊液,患者症状逐渐好转,脑脊液情况逐渐恢复。8 月 16 日复查脑脊液白细胞再次升高,给予加用万古霉素,但再次出现皮疹等过敏症状。8 月 29 日改为复方磺胺甲噁唑+左氧氟沙星(可乐必妥)口服,但患者再次出现广泛皮疹等严重过敏症状,故停用一切可疑药物,并加用甲泼尼龙 40 mg/d,患者过敏症状逐渐好转。但头痛、发热反复,腰穿结果显示白细胞再次升高,考虑脑膜炎再度加重,故于 9 月 7 日予利奈唑胺+磷霉素治疗,后患者症状显著好转,未出现新的过敏。9 月 26 日复查腰穿,脑脊液基本正常。考虑患者“中枢神经系统感染”控制良好,准备出院。

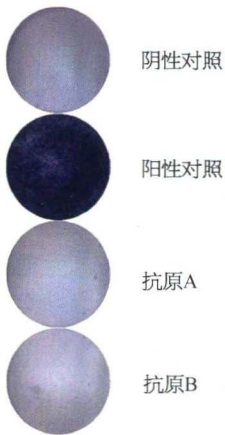


图 1.1 患者的外周血 T-SPOT, TB 结果。

出乎意料的是,9 月 29 日细菌室回报患者脑脊液分枝杆菌培养阳性。考虑患者病情稳定,仍予出院,并口服抗结核药物治疗。10 月 9 日患者夜间再次出现低热伴头痛。10 月 12 日再次入院,复查腰穿白细胞 $247\times 10^6/L$,多核细胞 0.7;蛋白质 764 mg/L,糖 2.5 mmol/L(同步血糖 8.6 mmol/L),氯化物 126 mmol/L。考虑“结核性脑膜炎”病情加重,在原利福平+异烟肼+吡嗪酰胺+乙胺丁醇四联抗结核治疗方案基础上改异烟肼 0.6 g 静滴治疗,并加用对氨基水杨酸 6.0 g bid 静

滴及利奈唑胺 0.6 g qd 静滴加强抗结核治疗,同时予甘露醇+DXM 1.5 mg q12 h 脱水降颅压,患者仍有低热及头痛,体检示颈部稍抵抗。10月16日起暂停利福平、对氨基水杨酸后患者体温渐平,无发热、头痛、呕吐等不适。10月20日复查脑脊液改善不明显,且分枝杆菌培养(+)。此后随访脑脊液,逐渐恢复正常,但仍多次分枝杆菌培养(+)

问题: 该患者的“结核性脑膜炎”为何如此难治?

该患者入院初期混杂着药物过敏因素,所以使得病程迁延,挫折不断,但幸运的是,在利奈唑胺等的治疗下,症状消失,脑脊液检查恢复正常。因此初期给出的诊断是“化脓性脑膜炎”。但该患者在病程中反复送脑脊液培养,其中结核培养提示“分枝杆菌阳性”。一般来说,细菌学检查结果是感染性疾病诊断的金标准。因此,在培养阳性后即转为抗结核治疗。

该患者同样对利福平和对氨基水杨酸过敏,经过治疗方案调整后,症状和脑脊液检查结果仍难以恢复正常,且多次脑脊液送结核培养仍提示“分枝杆菌阳性”。此时困扰我们的是,患者诊断已经明确,已经给予了非常强有效的抗结核方案,但反复病原学检查阳性,似与常规不符。因此,此时需仔细回顾病史及检查结果,寻找其“结核性脑膜炎”如此难治的原因。

我们与细菌室联系,将培养到的菌株灭活后在感染科实验室抽提 DNA,给予 16S rRNA 扩增并测序,进行分子生物学菌种鉴定。令人意想不到的是,5 株菌株的 16S rRNA 菌种鉴定结果提示,4 株为星形奴卡菌(*Nocardia nova*),1 株扩增失败,见表 1.1。该患者的检查结果再次出现转折,由于 4 次培养到的菌株为同一菌种,因此,将患者的诊断更正为“奴卡菌脑膜炎”。遂于 2012 年 2 月起先后给予利奈唑胺、美罗培南+阿米卡星等抗奴卡菌治疗。患者病情逐渐趋于稳定,脑脊液检查逐渐恢复正常。

患者在接受美罗培南 2.0 g q8 h+阿米卡星 0.6 g qd 治疗 3 个月后,病情一直稳定,且多次复查脑脊液均正常,遂于 2012 年 6 月停药观察。但 2 周后患者开始出现低热,最高体温 38℃,觉头晕、全身乏力。入院复查脑脊液再次出现异常,考虑“奴卡菌脑膜炎”复发,再次给予美罗培南+阿米卡星抗奴卡菌治疗,患者病情逐渐得到控制,并持续治疗至 2012 年 10 月。

表 1.1 患者 5 株脑脊液培养菌株的 16S rRNA 菌种鉴定结果

DNA 编号	菌株号	采样时间	菌株来源	培养基	16S rRNA 测序结果
N153	T1561	2011.10.20	CSF	罗氏	<i>Nocardia nova</i>
N156	T1613	2011.10.28	CSF	罗氏	<i>Nocardia nova</i>
N151	T1685	2011.11.14	CSF	罗氏	扩增失败
N152	T1730	2011.11.21	CSF	罗氏	<i>Nocardia nova</i>
N154	T1803	2011.12.05	CSF	罗氏	<i>Nocardia nova</i>

问题：为何细菌学培养与分子生物学鉴定结果不一致？

奴卡菌为需氧的革兰阳性菌，可以在细菌、真菌及分枝杆菌的培养基上生长，生长较慢，而且其菌体有分支状结构，抗酸染色弱阳性。因此该患者脑脊液在罗氏培养基中见细菌生长，且抗酸染色阳性，报告“分枝杆菌生长”亦在情理之中。但该患者外周血 T-SPOT、TB 阴性、在强有力的抗结核治疗下仍脑脊液反复培养阳性，使得我们对患者的诊断产生了怀疑，因此将菌株进行了更加细致的菌种鉴定，最终得以明确诊断。

值得注意的是，星形奴卡菌为条件致病菌，非人体正常菌群，不呈内源性感染，多在免疫缺陷人群或体内有异物植入的人群中发生播散性感染。因此应深入追踪该患者有无易患因素，并早日去除相关危险因素。

患者发病半年前因摔伤致右股骨骨折，当地医院行骨折处内固定术。术后复查股骨 X 线片提示骨骼愈合良好，但实为体内有异物植入。尤其是在治疗过程中，该患者反复对多种药物过敏，也极有可能是异物刺激机体诱发过敏反应。因此，患者在 2012 年 10 月病情稳定期间在当地医院行内固定拆除术。术后在严密监测下，先后给予复方磺胺甲噁唑+头孢曲松抗奴卡菌治疗，患者未再出现药物过敏反应，这也印证了之前的推测。患者 2013 年 9 月起改为复方磺胺甲噁唑 2 片 q8 h 口服，直至 2014 年 2 月完全停药，复查脑脊液常规、生化基本正常。至今病情稳定，未再复发。

16S rRNA 基因序列分析法在菌种鉴定中的应用

细菌的分类和鉴定经过了漫长的研究阶段。传统的细菌分类以形态学和生理特征为基础，细菌的生物学性状是细菌学分类和鉴定的重要依据。但随着分子遗传学的建立和发展，人们意识到细菌的分类和鉴定应该根据其基因组的结构和内容进行。1977 年，Woese 和 Fox 实现了细菌亲缘关系研究的重大突破——建立了核糖体核糖核酸 (ribosomal ribonucleic acid, rRNA) 编目法。rRNA 种类少，含量大 (约占细菌 RNA 含量的 80%)，分子大小适中，存在于所有细菌中，在结构和功能上具有高度的保守性，素有“细菌化石”之称。以 16S rRNA 基因序列为基础的系统发生分析逐步成为细菌鉴定和分类的金标准。

16S rRNA 基因长约 1.5 kb，其序列既具保守性又具高变性。保守性反映生物物种的亲缘关系，高变性则揭示生物物种的特征核酸序列，是属种鉴定的分子基础 (图 1.2)。且 16S rRNA 基因序列分析的重现性极高。因此，对于采用表现型方法不易鉴定或鉴定不准确的细菌，采用 16S rRNA 基因序列分析法可以实现快速、微量、准确和简便的分类鉴定。

16S rRNA 基因菌种鉴定的方法包括：直接测序法、PCR-RFLP 分析、DNA 探针杂交等方法。其中，直接测序法因操作比较简便、检测结果比较准确而应用较多。但是目前临床上通

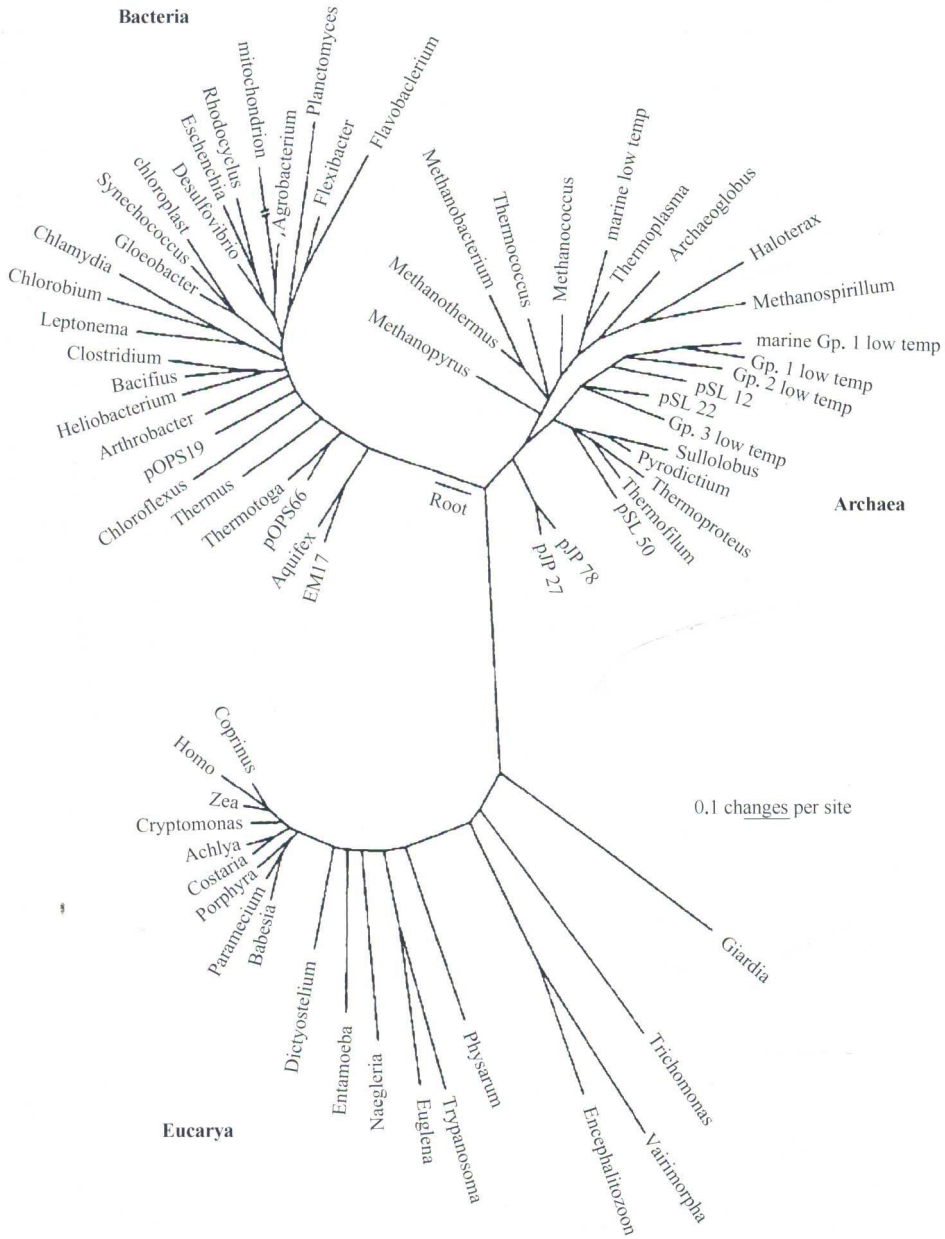


图 1.2 基于 16S rRNA 基因序列分析的生物进化树分析。

常采用形态观察和生化分析鉴定病原细菌,16S rRNA 基因测序鉴定还仅限于少数科研实验室。

利奈唑胺治疗奴卡菌感染

利奈唑胺(linezolid)是第一个应用于临床的新型噁唑烷酮类抗生素,其在耐药阳性球菌治疗领域具有重要作用。近年来有研究对 51 株奴卡菌分离株进行了体外药敏实验,分析评价

了9种抗生素对奴卡菌的体外疗效,发现利奈唑胺具有最低的最小抑菌浓度(MIC),其MIC₉₀仅为1 mg/L, MIC范围为0.06~2 mg/L。2011年中国台湾省的一项多中心研究,对151株临床奴卡菌分离株进行了体外药敏测定,结果显示,利奈唑胺对星形奴卡菌具有较好的体外活性,敏感性达100%。

此外,利奈唑胺具有很好的血脑屏障通透性。有研究发现,利奈唑胺在治疗神经外科术后合并中枢神经系统感染的患者中,其脑脊液浓度可超过其血清浓度,两者比值达1.2~2.7。因此对于奴卡菌脑膜炎,利奈唑胺具有良好的治疗效果。

值得注意的是,利奈唑胺并不是治疗奴卡菌感染的首选药物。第14版《热病》推荐复方磺胺甲噁唑+亚胺培南为首选方案,而利奈唑胺为次选药物,其他有效的药物包括阿米卡星+亚胺培南或头孢曲松或头孢噻肟。因此只有在患者对首选方案药物有过敏反应或效果不佳的情况下,才考虑选用利奈唑胺或其他备选方案。

此外,利奈唑胺长期使用容易产生不良反应,如骨髓抑制、周围神经炎等。需要在临床应用过程中注意监测,以期及早发现,及早调整治疗方案,如给予利奈唑胺减量或停药,并给予相应的对症治疗等。

参 考 文 献

- [1] 陈茶,屈平华,顾全,等.基于细菌16S rRNA基因的PCR扩增与测序分析在临床不常见菌鉴定中的应用[J].中华检验医学杂志,2012,35: 612-619.
- [2] 朱飞舟,陈利玉,陈汉春.16S rRNA基因序列分析法鉴定病原细菌[J].中南大学学报,2013,38: 1035-1041.
- [3] Clarridge JE 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases [J]. Clinical Microbiological Reviews, 2004, 17(4): 840-862.
- [4] Cercenado E, Mercedes M, Sanchez-Martines M, et al. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *nocardia* species identified by molecular methods [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51: 1102-1104.
- [5] 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]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55: 2084-2091.
- [6] Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46: 936-937.
- [7] 热病:桑福德抗微生物治疗指南(新译第43版).范洪伟译. Sanford, J. P 著. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (43rd Edition)[M].北京:中国协和医科大学出版社,2013: 68.

(邵凌云 陈 澍 黄玉仙 张文宏)