

目前,已经报道有 130 余种药物可导致药物性溶血,包括抗生素、 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物、非甾体类抗炎药物、止痛药及中成药等 12 种不同类型的药物,产生机制包括:(1)半抗原机制;(2)免疫复合物机制;(3)自身抗体机制;(4)非免疫吸附机制<sup>[7]</sup>。阿莫西林属于青霉素类药物,是  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物<sup>[8]</sup>,用于治疗溶血链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌所引起的呼吸道感染、泌尿生殖系统感染及皮肤软组织感染等。

本研究报告的病例,出现发热、贫血貌,巩膜及皮肤黄染、血红蛋白尿、嗜睡;RBC、Hb、PLT 水平极度降低。患者输血前后不规则抗体筛查均为阴性,根据临床反馈配血结果,排除由输血引起的溶血反应;实验室 DAT 和自身对照为阳性,可确定患者红细胞上有某种抗体结合(由于缺少试剂等原因,遗憾未能进行该患者红细胞放散试验)。患者无相关血液及免疫性疾病病史,入院时未显贫血貌,通过诺氏药物不良反应概率表<sup>[9]</sup>评分为 8 分,说明由阿莫西林药物引起的反应为“很有可能”,结合患者发生溶血性贫血反应是在使用该药物后,初步怀疑为 DIIHA,通过微柱凝胶法结合药物致敏红细胞技术进行药物抗体检测后,确定该患者为 DIIHA,药物抗体效价为 128,建议停用阿莫西林。阿莫西林作为半抗原可与红细胞牢固结合,从半抗原转化为完全抗原,刺激患者机体产生抗体,活化的红细胞吸附抗体,并诱发抗体破坏红细胞。针对此类抗原产生的抗体多数为 IgG 类。此外,有研究显示非免疫蛋白吸附到红细胞膜表面的现象存在于多种药物的作用机制中(不排除阿莫西林)<sup>[10]</sup>,尽管这些蛋白并不是针对药物或红细胞的抗体,但被吸附的蛋白可以与巨噬细胞受体反应,导致红细胞破坏<sup>[2]</sup>。

DIIHA 的治疗原则是停止使用可疑药物,在一些严重病例中可能需要输血和血浆置换。目前对于药物抗体的检测仍存在技术盲区,即尚未发现有效的预防措施,只能通过指导临床分析溶血性贫血原因与药物抗体之间的联系,避免抗生素滥用来降低药物抗体的发生率。本研究提示如果临床在使用青霉素类药物或其他抗生素治疗时出现贫血加重现象应引起警

惕,诊断时应优先考虑抗生素药物抗体诱发的贫血,及时停用相关药物,避免出现严重不良后果。

## 参考文献

- [1] 杨启修,赵俸涌,李勤,等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素药物促进红细胞的老化清除可能会恶化药物诱发的免疫溶血性贫血[J]. 中国输血杂志,2022,35(9):904-907.
- [2] GARRATTY G. Immune hemolytic anemia caused by drugs[J]. Expert Opin Drug Saf,2012,11(4):635-642.
- [3] LU H,WANG N,WANG P,et al. Case report:first case of pemetrexed plus cisplatin-induced immune hemolytic anemia in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Fron Med,2022,9:917485.
- [4] 付云,徐婷婷. 头孢曲松钠联合阿莫西林在细菌性肠炎患儿中的应用效果研究[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(2):139-141.
- [5] WU Y,WU Y,JI Y,et al. Case report:oral cimetidine administration causes drug-induced immune hemolytic anemia by eliciting the production of cimetidine-dependent antibodies and drug-independent non-specific antibodies[J]. Front Med,2021,8:723167.
- [6] WU Y,WU Y,JI Y,et al. Case report:drug-induced immune haemolytic anaemia caused by cefoperazone-tazobactam/sulbactam combination therapy[J]. Front Med,2021,8:697192.
- [7] 秦丹,马王丹,周华友. 一例头孢曲松药物性抗体导致溶血危象的识别与检测[J]. 中国输血杂志,2022,35(1):105-107.
- [8] 唐聪海,林达义,林艺璇,等. 左氧氟沙星诱导急性溶血性贫血的诊治:附 1 例报告[J]. 中国输血杂志,2021,34(4):392-395.
- [9] NARANJO C A,BUSTO U,SELLERS E M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther,1981,30(2):239-45.
- [10] NGUYEN T N,MAENULEIN E,FIHMAN V,et al. Serologic characteristics of oxaliplatin antibodies in 15 patients with drug-induced immune hemolytic anemia[J]. Transfusion,2021,61(5):1609-1616.

(收稿日期:2023-02-15 修回日期:2023-09-08)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.041

## 苏尔加分枝杆菌肺病感染 1 例诊断报道

孙义军<sup>1</sup>,劳海黎<sup>1</sup>,刘观斌<sup>1</sup>,高德杰<sup>2</sup>,王 建<sup>1</sup>,张国翠<sup>1</sup>

山东省滨州市中心医院:1. 检验科;2. 感染性疾病科,山东滨州 251700

关键词:分枝杆菌感染; 肺疾病; 鉴别诊断

中图法分类号:R563.1

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2023)21-3262-03

非结核分枝杆菌(NTM)肺部感染呈上升趋势<sup>[1]</sup>,NTM 肺部感染较为常见的菌种有胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌和鸟分枝杆菌等<sup>[2-4]</sup>。苏尔加分

枝杆菌也是 NTM 的一种类型,属于 II 群暗产色菌。据国内研究报道,苏尔加分枝杆菌临床分离率较低<sup>[5-8]</sup>,是一种罕见的分枝杆菌,可导致肺部感染或皮

肤感染等<sup>[7-9]</sup>。国内外关于该菌的报道较少,主要是从肺部感染或皮肤感染等患者标本中分离出<sup>[9]</sup>。笔者从可疑肺结核患者痰液标本中分离出 1 株苏尔加分枝杆菌,为提高对该菌的认识,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者,男,81 岁,因 3 d 前无明显诱因少量咯血,多为痰中带血,色红,每天咯血量为 10~20 mL。患者于 2022 年 11 月 3 日于滨州市中心医院(以下简称本院)就诊。患者曾于 2022 年 11 月 2 日于滨州医学院附属医院就医,经胸部 CT 检查及痰液检查诊断为肺结核。自发病以来,患者一般情况可,食欲精神可,大小便正常,体力、体重无明显下降,有冠心病病史 6 年,日常口服药物治疗,病情较为稳定;有支气管扩张征、肺气肿合并肺大泡病史 3 年;发现主动脉、冠状动脉钙化及胆囊结石 2 个月;否认传染病史,否认传染病接触史;预防接种史不详;否认手术史,否认外伤史,无输血史,无药物过敏史,无食物过敏史;无外地居住史;生活规律;有 50 年吸烟史,每天吸烟 20 支,已戒烟 10 余年;有 30 年饮酒史,每天约 300 mL;否认毒物、粉尘及放射性物质接触史;否认冶游史。适龄结婚,丧偶,配偶因肝硬化去世 10 年,育有子女 5 人,其长子曾患肺结核,其余子女身体健康。

**1.2 辅助检查** 体温 36℃,脉搏 93 次/分,呼吸 19 次/分,血压 128/83 mm Hg,体重 51 kg,身高 170 cm。患者神志淡漠,精神不振。胸廓对称,触诊无胸膜摩擦音及握雪感。呼吸音正常。肠鸣音 4 次/分,肛门、直肠未查。血常规:白细胞计数  $5.75 \times 10^9/L$ (正常范围  $4 \times 10^9 \sim 10 \times 10^9/L$ ),血红蛋白 107 g/L(正常范围:130~175 g/L),血小板  $206 \times 10^9/L$ (正常范围:  $125 \times 10^9 \sim 350 \times 10^9/L$ ),单核细胞百分比 10.3%(正常范围:3.0%~10.0%),红细胞沉降率 26 mm/h(正常范围:0~15 mm/h)。尿常规结果:结晶计数 34 个/ $\mu L$ (正常范围:0~10 个/ $\mu L$ ),有大量黏液丝。生化结果:总蛋白 56.4 g/L(正常范围:65.0~85.0 g/L),白蛋白 32.2 g/L(正常范围:40.0~55.0 g/L),甘胆酸 2.98  $\mu g/mL$ (正常范围:0~2.70  $\mu g/mL$ ),C 反应蛋白 35.2 mg/L(正常范围:0~6.00 mg/L),血钙 2.09 mmol/L(正常范围:2.20~2.70 mmol/L),血钠 135.1 mmol/L(正常范围:137.0~147.0 mmol/L)。抗酸杆菌涂片 1+,结核分支杆菌 DNA 测定、GeneXpert 技术、结核感染 T 细胞斑点检测均为阴性。胸部 CT 平扫(GE-128 层):双肺野内见斑片状、斑点状、条索状灶,密度不均,边缘模糊,双肺内见泡状低密度阴影。

初步诊断:肺结核,支气管扩张症,肺气肿合并肺大泡,冠状动脉性心脏病,主动脉、冠状动脉钙化,胆囊结石。

## 1.3 实验室诊断

**1.3.1 患者痰液涂片显微镜下形态** 2022 年 11 月

7 日患者痰液涂片抗酸杆菌涂片为 1+,该菌镜下形态:颜色呈淡红色,菌体边沿不清,呈颗粒状排列,排列长短不一。见图 1。

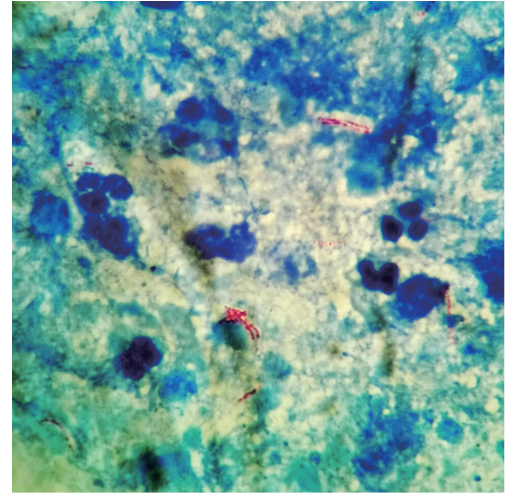


图 1 本例患者痰液标本抗酸染色显微镜下形态

**1.3.2 培养和药物敏感试验** 对该例患者痰液标本进行分枝杆菌罗氏固体培养,培养基由珠海贝索生物技术有限公司生产,方法为比例法,结果判读如下:以含药培养基上的菌落数与不含药培养基上的菌落之比作为药敏判断标准。耐药百分比=含药培养基上菌落数/对照培养基上菌落数 $\times 100\%$ , $\geq 1\%$ 为耐药, $< 1\%$ 为敏感。1 个月后培养基斜面上可见菌落,菌落较大、湿润,呈深黄色(见图 2)。挑取菌落进行罗氏固体培养药物敏感试验,结果为该分枝杆菌对利福平(RFP)、异烟肼(INH)、卡那霉素(K)、阿米卡星(AK)、莫西沙星(MFX)和左氧氟沙星(LFX)耐药,对乙胺丁醇(EMB)和卷曲霉素(CPM)敏感。

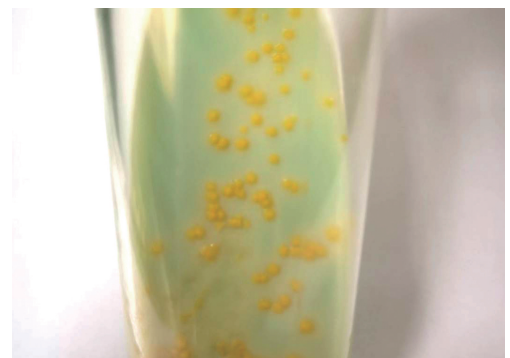


图 2 本例患者罗氏培养基菌落生长形态

**1.4 菌种鉴定** 挑取培养基上的菌落进行分枝杆菌菌种鉴定,分枝杆菌菌种鉴定采用 DNA 微阵列芯片法,试剂盒由北京博奥晶典生物技术有限公司生产,鉴定结果为苏尔加分枝杆菌,故该患者诊断为 NTM 肺病,即苏尔加分枝杆菌肺病。

**1.5 治疗经过** 患者自 2022 年 11 月 2 日入院以来,以止血药物(云南白药胶囊、蛇毒血凝酶注射液、氨甲环酸)、抗结核药物(INH、RFP 和 LFX)及止咳化痰药物对症处理。治疗以来患者未再咯血,偶咳痰

带少量暗红色血丝。11 月 8 日痰液涂片抗酸杆菌涂片为阴性,患者及家属主动要求出院。患者又与 2022 年 12 月 6 日因“腹泻 1 d,大便不成形 3 d”入本院感染疾病科就诊。同年 12 月 8 日大便查艰难梭菌基因检测显示:艰难梭菌阳性,O27 菌株阳性,诊断为艰难梭菌感染。应用万古霉素治疗 4 d,暂停 LFX,病情好转。患者及家属主动要求出院,出院时患者大便基本正常。出院后电话随访,患者及家属已拒绝各种相关治疗。

## 2 讨 论

分枝杆菌包括结核分枝杆菌复合群、麻风分枝杆菌复合群和 NTM。结核分枝杆菌复合群是肺结核的病原菌,苏尔加分枝杆菌为 NTM 的一种,苏尔加分枝杆菌临床标本的分离率极低。相关文献综述确定了 25 份回顾性病例报道和病例系列共 44 例苏尔加分枝杆菌肺病患者,但尚未发现基于临床试验数据的关于苏尔加菌肺病的循证管理建议<sup>[10]</sup>。结核分枝杆菌的形态细长、直或略带弯曲,在罗氏固体培养基上菌落呈颗粒、结节或菜花状,乳白色或米黄色,不透明。而苏尔加分枝杆菌与其他结核分枝杆菌形态不同,其镜下形态:颜色呈淡红色,菌体边沿不清,呈颗粒状排列,排列长短不一,在罗氏固体培养基上菌落较大、湿润,颜色呈深黄色。苏尔加分枝杆菌肺部感染临床和影像表现与肺结核相似,缺乏特异性,临床仅依据临床、影像表现诊断容易出现误诊。确诊主要依靠病原学检测,实验室诊断中,涂片法只能诊断苏尔加分枝杆菌为抗酸杆菌,而培养法除在一定程度上能提高敏感度外,重要的是可获得阳性菌株,但不能诊断菌群的种类。本例患者痰液标本涂片和培养均为阳性,而采用 GeneXpert 技术检测未检出结核分枝杆菌。一旦临床标本涂片法抗酸杆菌阳性,而 GeneXpert 技术或结核分枝杆菌 DNA 测定检测为阴性时,提示 NTM 的存在。日前,GeneXpert 技术诊断结核具有较高的特异度和灵敏度<sup>[11-12]</sup>,而 NTM 检测尚缺乏特异度较高的方法。苏尔加分枝杆菌作为引起肺部疾病的一种罕见菌种,临床和实验室诊断方法更是缺乏。本例患者经过一系列辅助检查,曾误诊为肺结核,治疗效果不佳。为进一步诊疗,患者痰液标本进行培养,获得菌落进行基因芯片法分枝杆菌菌种鉴定,菌种鉴定为苏尔加分枝杆菌,最终确诊为苏尔加分枝杆菌肺部感染。然而由于本例患者年龄较大,在未鉴定出苏尔加分枝杆菌肺部感染时,患者及其家属已拒绝各种治疗,无法判断其治疗效果。

国外学者发现,苏尔加分枝杆菌对 INH、RFP 等

抗结核药物敏感<sup>[13]</sup>。本例患者苏尔加分枝杆菌感染肺病对 RFP、INH、K、AK、MFX 和 LFX 耐药,对 EMB 和 CPM 敏感,与有关报道存在较大差异<sup>[9,13]</sup>。因此,建议临床医生应加强对 NTM 的认知,并依据多种实验室检查联合应用结果和药敏试验结果,选择敏感药物进行相关治疗。

## 参考文献

- [1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012,34(8):485-508.
- [2] 陈子芳,王凤清,王建,等. 山东滨州地区耐多药肺结核和分枝杆菌菌种分布分析[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2015,4(4):250-253.
- [3] 高菲,周亚丽. 吉林地区非结核分枝杆菌菌种鉴定情况分析[J]. 中华养生保健,2022,40(11):35-36.
- [4] 彭荣,龚倩,杨馨怡. 上海市青浦区非结核分枝杆菌肺病的临床特征及菌种分布分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(9):1247-1249.
- [5] 唐柳生,张明,唐国林,等. 柳州市区及周边地区临床分离非结核分枝杆菌的菌种分布研究[J]. 检验医学与临床, 2020,17(6):736-738.
- [6] 刘敏,李明俊,余庆,等. 重庆市 HIV 与 NTM 双重感染患者的菌种分布及耐药情况[J]. 中国防痨杂志,2021,43(5):501-505.
- [7] 王小坡,陈志明,宋昊,等. 皮肤苏尔加分枝杆菌感染一例[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(10):724-726.
- [8] 王晓燕,王霖,李才信,等. 浅析云南地区临床上常见的非结核分枝杆菌的种类[J]. 当代医药论丛,2019,17(12):88-89.
- [9] 程娟,贺晓英,刘铭辉,等. 苏尔加分枝杆菌肺病一例[J]. 结核与肺部疾病杂志,2022,3(4):347-350.
- [10] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):918-946.
- [11] 胡晓蓉,宋江勤. GeneXpert MTB/RIF 检测技术在肺结核诊断及利福平耐药分析中的应用研究[J]. 传染病信息,2022,35(5):463-465.
- [12] 唐桂华,孙倩,王潇凡,等. GeneXpert MTB/RIF 技术对结核病及对利福平耐药性检测的价值[J]. 结核与肺部疾病杂志,2020,1(3):121-125.
- [13] PANG H,JIANG Y,WAN K. Drug susceptibility of 33 reference strains of slowly growing mycobacteria to 19 antimicrobial agents[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:1584658.