

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.014

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220406.1721.010.html>(2022-04-07)

衣氏放线菌合并牙龈卟啉单胞菌皮肤软组织感染 1 例并文献复习^{*}

叶 飞,罗梦林[△]

(陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 总结衣氏放线菌合并牙龈卟啉单胞菌皮肤软组织感染的诊断治疗经验。**方法** 对 1 例衣氏放线菌合并牙龈卟啉单胞菌皮肤软组织感染患者的诊断治疗进行总结,并复习相关文献。**结果** 患者,男,44 岁,因“左侧腰部胀痛 5 个月余,丘疹伴红肿 2 个月余”入院。入院后行皮肤活检与清创术,术中有少量黄色脓液流出;分泌物及组织培养阴性,皮肤病理诊断为真皮化脓性炎症,颗粒样物质病理符合“硫磺颗粒”组织像,考虑放线菌感染。临床药师会诊建议使用大剂量青霉素静脉滴注,并建议送颗粒样物质宏基因组二代测序(mNGS)及细菌培养。分泌物及组织再次培养为阴性,病原微生物 mNGS 报告为衣式放线菌(检出序列数 479939)及牙龈卟啉单胞菌(检出序列数 1154959)。临床药师再次会诊建议将抗菌药物调整为阿莫西林克拉维酸钾治疗。患者腰部红斑、肿痛明显好转,无脓性分泌物,病情好转顺利出院,出院带药阿莫西林克拉维酸钾片序贯治疗,4 个月后随访患者痊愈。**结论** 合理使用抗菌药物有利于衣氏放线菌合并牙龈卟啉单胞菌皮肤软组织感染的治疗。

[关键词] 衣氏放线菌;牙龈卟啉单胞菌;皮肤软组织感染;病例报道;宏基因组二代测序

[中图法分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2588-03

Skin and soft tissue infection caused by actinomyces israelii combined with porphyromonas gingivalis:a case report and literature review^{*}

YE Fei,LUO Menglin[△]

(Department of Pharmacy,the Second Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing 400037,China)

[Abstract] **Objective** To summarize the experience of diagnosis and treatment of skin and soft tissue infection caused by actinomyces israelii combined with porphyromonas gingivalis. **Methods** The diagnosis and treatment of a case of skin and soft tissue infection caused by actinomyces israelii combined with Porphyromonas gingivalis were summarized,and the relevant literatures were reviewed. **Results** The patient,male,44 years old,was admitted to the hospital with swelling pain in the left side of the waist for more than 5 months,and papules with redness and swelling for more than 2 months. Skin biopsy and debridement were performed after admission,and a small amount of yellow pus flowed out during the operation. Microbial cultures of pus and tissue were negative. The pathological diagnosis of skin was dermal suppurative dermatitis. The pathology of granular material was consistent with the histological image of "sulfur particles". So actinomycete infection was considered. The clinical pharmacists in the consultation recommend intravenous infusion of high-dose penicillin,as well as metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and bacterial cultures. The once again cultures of the secretion and tissue were negative. mNGS reported actinomyces israelii (detection sequence number 479939) and porphyromonas gingivalis (detection sequence number 1154959). So the clinical pharmacists in the consultation once again suggested that the medication was adjusted to amoxicillin clavulanate potassium treatment. The erythma in waist and swelling were significantly improved without purulent secretion,the condition was improved and discharged smoothly. After discharge,the patient was treated with amoxicillin clavulanate potassium tablets for sequential treatment. After 4 months,the follow-up showed the patient recovery. **Conclusion** Rational use of antibiotics is conducive to the treatment of skin and soft tissue infection caused by actinomyces israelii combined with porphyromonas gingivalis

[Key words] actinomyces israelii;porphyromonas gingivalis;skin and soft tissue infection;case report;metagenomic next-generation sequencing

^{*} 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM255)。 作者简介:叶飞(1986—),主管药师,硕士,主要从事临床药学研究。

[△] 通信作者,E-mail:10878953@qq.com。

放线菌是人体口咽、胃肠道、泌尿生殖道的正常菌群,其生长缓慢。当皮肤黏膜屏障受到破坏时,会侵入更深的组织引起疾病^[1]。放线菌病通常表现为慢性、缓慢进展性、无压痛的硬肿块,进而演变成多发性脓肿、瘘管和引流性窦道。其与恶性肿瘤和肉芽肿性病容易混淆,诊断与治疗均较困难。放线菌常合并其他微生物感染^[2],作者通过宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)确诊了 1 例衣氏放线菌合并牙根卟啉单胞菌皮肤软组织感染的患者,通过手术清创引流与抗感染治疗患者好转出院,4 个月后随访患者已痊愈。现将诊治过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,男,44 岁。因“左侧腰部胀痛 5 个月余,丘疹伴红肿 2 个月余”入院。5 个月前,患者无明显诱因出现左侧腰部胀痛。2 个月前于院外行腹部 CT 提示“左肾占位伴左侧腰大肌、腰方肌受侵”予以穿刺活检后提示组织中见梭形细胞增生,其中见较多的组织细胞、中性粒细胞及浆细胞浸润。当地医院风湿免疫科考虑“免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性疾病”给予甲泼尼龙+环磷酰胺治疗后,患者诉左侧腰部胀痛好转出院。出院后使用“氨甲蝶呤片+沙利度胺片”维持治疗,但出院 2 d 后左侧腰部穿刺部位出现小丘疹,未重视及诊治,小丘疹逐渐增大,伴红肿疼痛。为求进一步治疗来本院皮肤科就诊。既往史:3 年前因发现左肺新生物行左肺新生物切除术,术后病理为炎性假瘤。余无特殊。

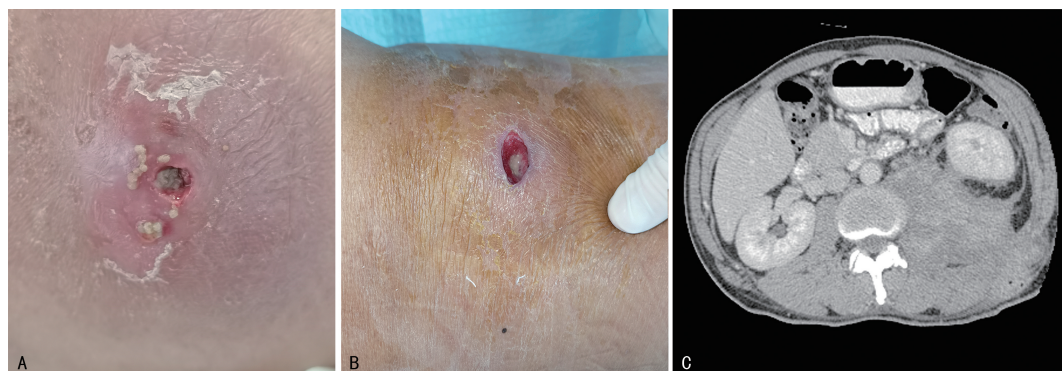
1.2 方法

入院身体检查:患者体温 36.3℃,脉搏 112 次/分钟,呼吸 20 次/分钟,血压 121/84 mm Hg。左侧腰部直径约 10 cm 红肿区,边界不清楚,中央破溃,较多渗液豆腐渣样物质。辅助检查:超声检查提示左侧腰部皮下可见不均质回声包块,考虑脓肿;肺部 CT 提示双肺散在条索状高密度影;腹部 CT 提示左侧腹膜后区、左肾区及邻近左侧腰大肌、竖脊肌区见团片状软组织密度影,密度欠均匀。左腰部红肿皮肤病理:化脓性炎症。实验室检查中(1)血常规:白细胞(WBC) $10.77 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分率(NEUT%)

72.3%、红细胞(RBC) $3.74 \times 10^{12}/L$ 、血小板(PLT) $398 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(Hb)98 g/L、C 反应蛋白(CRP)102.0 mg/L、红细胞沉降率(ESR)55 mm/h;(2)肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)15.5 IU/L、门冬氨酸氨基转移酶(AST)15.7 IU/L、总蛋白 92.6 g/L、清蛋白 30.3 g/L、总胆红素(TBIL)6.9 $\mu\text{mol}/L$ 、直接胆红素(DBIL)1.9 $\mu\text{mol}/L$;(3)肾功能:肾小球滤过率(eGFR)114 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、尿素(Urea)4.42 mmol/L、肌酐(CREA)63.1 $\mu\text{mol}/L$;(4)凝血功能相关指标:血浆凝血酶原时间(PT)12.2 s,国际标准化比值(INR)1.11,活化部分凝血活酶时间(APTT)27.6 s,纤维蛋白原(FBG)3.86 g/L,D2 聚体 0.879 mg/L。

2 结果

入院诊断为 IgG4 相关性疾病待诊及腰部皮肤软组织感染待诊。入院后第 2 天行皮肤活检与清创术,术中有少量黄色脓液流出,取病灶皮肤组织送病理检查及分泌物细菌培养、真菌培养、革兰染色等。入院后第 4 天,患者左侧腰部敷料中有中量黄色渗液及 20 cm 的红肿区,渗液中有直径约 0.1 cm 的球形黄褐色豆腐渣样物质,将其送病理检查。分泌物及组织培养阴性,分泌物结核杆菌 DNA 定量(TB-DNA) $<1\ 000$ IU/mL。给予左氧氟沙星 0.5 g 静脉滴注,每天 1 次,连续用药 6 d;甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注,每天 1 次,连续用药 11 d。入院后第 10 天,患者左侧腰部红斑、肿痛较前好转,皮肤病理诊断为真皮化脓性炎症,颗粒样物质病理符合“硫磺颗粒”组织像,考虑放线菌感染。临床药师会诊建议使用大剂量青霉素(800 万单位)静脉滴注,每 8 小时 1 次,连续用药 3 d,并建议送颗粒样物质 mNGS 及细菌培养。入院第 13 天,分泌物及组织再次培养为阴性,病原微生物 mNGS 报告为衣氏放线菌(检出序列数 479939)及牙根卟啉单胞菌(检出序列数 1154959)。临床药师再次会诊建议将抗菌药物调整为阿莫西林克拉维酸钾 1.2 g 静脉滴注,每 6 小时 1 次。入院第 28 天,患者腰部红斑、肿痛明显好转,无脓性分泌物,病情好转顺利出院,出院带药阿莫西林克拉维酸钾片(规格 0.457 g \times 12),2 片/次口服,每天 2 次,序贯治疗 3 个月,4 个月后随访患者痊愈。患者入院第 2、16 天照片及第 6 天腹部 CT,见图 1。



A:入院第 2 天;B:入院第 16 天;C:入院第 6 天腹部 CT。

图 1 患者入院照片及腹部 CT 图像

3 讨论

3.1 利用 mNGS 明确病原菌

患者中年男性,院外考虑 IgG4 相关性疾病并使用免疫抑制剂进行治疗,免疫功能受损。左侧腰部胀痛 5 个月余,丘疹伴红肿 2 个月余,病程较长。入院时患者炎症指标 CRP 明显升高,但多次分泌物培养均为阴性,故考虑特殊病原菌感染可能。球形黄色颗粒样物质送病理检查,报告为“硫磺颗粒”组织像提示放线菌感染,mNGS 明确该患者为衣式放线菌及牙龈卟啉单胞菌的混合感染。因放线菌生长条件要求比较苛刻且生长缓慢,需 10~14 d 才可长出可见的菌落,故大部分送检标本的培养结果是阴性^[3-4]。mNGS 基于宏基因组学和高通量测序技术,可检测并分析各种临床来源标本中所有已知及未知的病原体。mNGS 技术规避了绝大多数病原体不能培养或难培养的缺点,直接检测临床标本中的病原体核酸^[5]。在临床实际应用中,对患者的抗菌药物选择和治疗效果评价具有一定的指导意义,是明确感染性疾病病原菌的有效手段^[6]。

放线菌是一群丝状、分枝、革兰染色阳性的微生物,虽然表面上与真菌形态相似,但只有细菌一般大小,微需氧,在厌氧环境下生长良好^[7]。衣式放线菌是人类感染最常见的放线菌^[3]。创伤或手术等造成黏膜屏障破坏使放线菌进入更深的身体结构并导致疾病进展。感染的传播主要是通过直接侵袭,很少通过血行或转移性传播^[8]。随着感染进展,患者会形成肉芽肿组织、广泛的反应性纤维化和坏死、脓肿、排液性窦道及瘘管^[9]。放线菌病呈全球性分布,主要累及中年人,受累男性是女性的 2~4 倍^[10]。牙龈卟啉单胞菌是一种非酵解糖的革兰阴性厌氧菌,也是导致牙周炎的主要致病菌^[11-12],其导致皮肤软组织感染罕有报道。

3.2 抗菌药物选择

对于放线菌所致皮肤软组织感染,手术清创及脓液引流的同时给予足量足疗程的抗菌药物是治疗成功的关键。手术清创能降低细菌负荷,而足量足疗程的抗菌药物治疗可防止感染复燃。轻症患者一般需治疗 2~6 个月,而重症患者一般需治疗 6~12 个月。根据《ABX 指南:感染性疾病的诊断与治疗》^[7],治疗放线菌感染首选静脉注射青霉素,之后阿莫西林口服。袁巧云^[13]探究了牙周袋内厌氧菌的病原学分布特点及药敏情况。牙龈卟啉单胞菌为最常见病原菌,分离的主要致病菌株对阿莫西林及阿莫西林克拉维酸钾全部敏感,而对青霉素的敏感性则在 20% 以下。故综合考虑,选用对两种细菌都敏感的阿莫西林克拉维酸钾治疗。

3.3 药学监护

为保证患者治疗安全、有效,住院期间给予全程

药学监护。(1)疗效监护:关注患者治疗后左侧腰部红斑、肿痛有无缓解;分泌物有无减少;炎症指标如 CRP 有无下降。(2)不良反应监护:使用阿莫西林克拉维酸钾时需重点观察患者有无皮疹、瘙痒等过敏反应症状,若出现则应立即停用本品,并采取相应措施;为了减少胃肠道反应,口服制剂应与餐同服;由于患者疗程较长,还需要注意有无腹泻、口腔白斑等二重感染;定期监测肝、肾功能及血常规,防止出现肝、肾功能损伤及骨髓抑制。

综上所述,对于多次送检未发现病原菌但又怀疑皮肤软组织感染的疑难患者可取组织活检送病理并送 mNGS 明确诊断。mNGS 技术对于检测新病原体、提高检测阳性率、降低漏诊率起着重要作用。但 mNGS 病原微生物检测结果需结合患者临床背景、影像学资料、其他的实验室检查结果进行综合判断^[14]。临床药师参与皮肤软组织感染的诊治可协助医生制订个体化的治疗方案及提供药学监护,有利于抗菌药物合理使用。

参考文献

- [1] KOBAYASHI T, ARSHAVA E, FORD B, et al. Mixed actinomyces israelii and aggregatibacter actinomycetemcomitans infection causing empyema necessitatis and multiple skin abscesses in an immunocompetent patient[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(9):e230287.
- [2] MOGHIMI M, SALENTIJN E, DEBETS O Y, et al. Treatment of cervicofacial actinomycosis: a report of 19 cases and review of literature[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013, 18(4):e627-632.
- [3] SHEIKH M A, ALENZI S, AHMADI A A, et al. Actinomycosis of the middle ear and mastoid [J]. Med Arch, 2018, 72(4):295-296.
- [4] 余菲菲, 强华译. 图解微生物学[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2011:160-161.
- [5] 何军. 宏基因组测序技术检测感染性病原体江苏专家共识(2020 版)[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(9):641-645.
- [6] SIMNER P J, MILLER S, CARROLL K C. Understanding the promises and hurdles of metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for infectious diseases[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(5):778-788.
- [7] BARTLETT J G, AUWAERTE P G, PHARN P A. ABX 指南:感染性疾病的诊断与治疗[M]. 马小军, 徐应春, 刘正印, 译. 2 版. 北京: 科学技术文献出版社, 2012:265-266. (下转第 2595 页)

- [3] TANTIGATE D, HO G, KIRSCHENBAUM J, et al. Timing of open reduction and internal fixation of ankle fractures[J]. *Foot Ankle Spec*, 2019, 12(5): 401-408.
- [4] 刘云可, 李杨, 田华. 3D 打印截骨导板辅助全膝关节置换术治疗重度膝骨性关节炎的近期疗效及对围术期失血量的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(5): 452-455.
- [5] MATTER-PARRAT V, LIVERNEAUX P. 3D printing in hand surgery[J]. *Hand Surg Rehabil*, 2019, 38(6): 338-347.
- [6] 赵杰. 骨与关节损伤(精)[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 41-44.
- [7] 白求恩公益基金会创伤骨科专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会加速康复外科学分会创伤骨科学组, 李庭, 等. ERAS 理念下踝关节骨折诊疗方案优化的专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(1): 3-12.
- [8] ERICHSEN J, FROBERG L, VIBERG B, et al. Danish language version of the American Orthopedic Foot and Ankle Society Ankle-Hind-foot scale (AOFAS-AHS) in patients with ankle-related fractures[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2020, 59(4): 657-663.
- [9] NWANKWO E J, LABARAN L A, ATHAS V, et al. Pathogenesis of posttraumatic osteoarthritis of the ankle[J]. *Orthop Clin North Am*, 2019, 50(4): 529-537.
- [10] KANG C, HWANG D S, LEE J K, et al. Screw fixation of the posterior malleolus fragment in ankle fracture[J]. *Foot Ankle Int*, 2019, 40(11): 1288-1294.
- [11] WAKE J, MARTIN K D. Syndesmosis injury from diagnosis to repair: physical examination, diagnosis, and arthroscopic-assisted reduction[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2020, 28(13): 517-527.
- [12] TOMAZEVIC M, KRISTAN A, KAMATH A F, et al. 3D printing of implants for patient-specific acetabular fracture fixation: an experimental study[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2021, 47(5): 1297-1305.
- [13] SKELLEY N W, SMITH M J, MA R, et al. Three-dimensional printing technology in orthopaedics[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27(24): 918-925.
- [14] XIA R Z, ZHAI Z J, CHANG Y Y, et al. Clinical applications of 3-dimensional printing technology in hip joint[J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(4): 533-544.
- [15] 白磊鹏, 吕家兴, 李哲宏, 等. 3D 打印在大龄儿童 Gartland II、III 型肱骨髁上骨折治疗中的应用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(9): 929-931.
- [16] PEARCE O, AL-HOURANI K, KELLY M. Ankle fractures in the elderly: current concepts[J]. *Injury*, 2020, 51(12): 2740-2747.
- [17] WEADOCK W J, HEISEL C J, KAHANA A, et al. Use of 3D printed models to create molds for shaping implants for surgical repair of orbital fractures[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(4): 536-542.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-04-18)

(上接第 2590 页)

- [8] SIMRE S S, JADHAV A A, PATIL C S. Actinomycotic osteomyelitis of the mandible-A rare case report[J]. *Ann Maxillofac Surg*, 2020, 10(2): 525-528.
- [9] CINTRON J R, DEL PINO A, DUARTE B, et al. Abdominal actinomycosis[J]. *Dis Colon Rectum*, 1996, 39(1): 105-108.
- [10] KONONEN E, WADE W G. Actinomyces and related organisms in human infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(2): 419-442.
- [11] 唐明, 章锦才, 肖晓蓉, 等. 常用抗菌药物对牙龈卟啉单胞菌体外抗菌活性的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2001(4): 232-234.
- [12] 杨颢, 付子波, 曹羨梓, 等. 牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚集杆菌在江苏汉族牙周炎人群中的分布研究[J]. *口腔生物医学*, 2021, 12(2): 100-104.
- [13] 袁巧云. 慢性牙周炎患者牙周袋厌氧菌病原学分布特点及抗生素使用指导[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(4): 87-88.
- [14] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(2): 107-120.

(收稿日期: 2021-11-09 修回日期: 2022-04-02)