

1例蜡样芽孢杆菌肺脓肿患者的抗感染治疗

江 瑾¹, 林 慧², 王 芳³

1. 青岛大学附属青岛市中心医院口腔科 (山东青岛 266042)
2. 青岛大学附属青岛市中心医院药学部 (山东青岛 266042)
3. 青岛大学附属青岛市口腔医院药剂科 (山东青岛 266001)

【摘要】蜡样芽孢杆菌是一种革兰阳性菌,广泛分布于土壤和食物中,引起人类感染主要是食源性疾病,引起肺部感染的报道较少见。本文报道1例蜡样芽孢杆菌引发肺脓肿的病例。蜡样芽孢杆菌致肺脓肿无标准抗感染治疗方案,临床药师通过了解该菌的流行病学特征,查阅参考相关文献,结合患者临床病情,给出抗菌药物治疗建议,使患者感染灶得到有效的控制与治疗,充分体现临床药师的价值。

【关键词】蜡样芽孢杆菌;肺脓肿;万古霉素;临床药学

Anti-infective treatment of *Bacillus cereus* pulmonary abscess in a patient

Jin JIANG¹, Hui LIN², Fang WANG³

1. Department of Stomatology, Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University, Qingdao 266042, Shandong Province, China
2. Department of Pharmacy, Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University, Qingdao 266042, Shandong Province, China
3. Department of Pharmacy, Qingdao Stomatological Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266001, Shandong Province, China

Corresponding author: Fang WANG, Email: dami525@126.com

【Abstract】*Bacillus cereus*, a gram-positive bacterium, is widely distributed in soil and food. Human infections caused by *Bacillus cereus* are mainly food-borne and pulmonary infections are rarely reported. A case of pulmonary abscess caused by *Bacillus cereus* is described in this paper. There is no standard anti-infective treatment for pulmonary abscess caused by *Bacillus cereus*. Clinical pharmacists gave antimicrobial treatment suggestions by understanding the epidemiological characteristics of the bacteria, referring to relevant literature and combining with the clinical conditions of patients, so that the infection foci of patient was effectively controlled and treated, which fully embodies the clinical value of clinical pharmacists.

【Keywords】*Bacillus cereus*; Pulmonary abscess; Vancomycin; Clinical pharmacy

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304012

基金项目: 青岛市医疗卫生优秀人才和重点学科建设项目(青卫科教字[2019]9号); 青岛市口腔疾病临床医学研究中心项目(22-3-7-1czx-7-nsh)

通信作者: 王芳, 博士, 副主任药师, Email: dami525@126.com

蜡样芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*) 又称蜡状芽孢杆菌, 是芽孢杆菌属的成员, 是一种在自然界普遍存在的革兰阳性、产芽孢的兼性厌氧菌^[1]。蜡样芽孢杆菌是一种常见的条件致病菌, 能分泌致呕吐型及致腹泻型毒素, 是引起人类食物中毒的常见细菌^[2-3]。越来越多的文献报道已经证明, 蜡样芽孢杆菌可以导致人体出现严重的全身性感染, 如菌血症、败血症、肺脓肿、脑脓肿等^[4-6]。本文报道 1 例由蜡样芽孢杆菌引起肺脓肿病例, 采用开创引流, 临床药师参与抗菌药物方案制定, 最终患者好转出院。本文对蜡样芽孢杆菌的易感因素及治疗方案进行总结概述, 以提高临床对蜡样芽孢杆菌的认识。

1 病例资料

1.1 病例简介

患者, 男, 69 岁, 因“发热伴咳嗽咳痰 7 天”于 2022 年 3 月 3 日入院。患者因“肺结节”于 2022 年 2 月 23 日在外院行“右肺下叶射频消融术”, 术后第 2 天出现发热, 最高体温 39.5℃, 伴畏寒、寒战, 肌肉酸痛、乏力, 咳嗽咳痰, 痰液初为暗黑色, 后逐渐变浅至棕褐色, 痰液无恶臭, 无头晕、头痛, 无鼻塞、流涕, 无呼吸困难, 无胸痛、咯血, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻。自行口服“连花清瘟胶囊 4 粒, po, tid; 左氧氟沙星片 0.5 g, po, qd”治疗后未见明显好转, 遂来我院就诊。患者既往健康状况一般, 有糖尿病史 30 余年, 皮下注射“甘精胰岛素注射液 14 U, ih, qd”, 口服“盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g, po, bid, 阿卡波糖片 50 mg, po, tid”, 血糖控制欠佳; 有高血压病史 20 余年, 血压最高达 170/90 mmHg, 自服“硝苯地平控释片 30 mg, po, qd, 缬沙坦胶囊 80 mg, po, qd”, 血压控制尚可; 有冠心病史, 6 年前行冠状动脉支架植入术, 术后服用“阿司匹林肠溶片 100 mg, po, qd”。无房颤史, 无肝炎、肺结核、疟疾、菌痢等传染病史, 无输血史, 无药物过敏史。

入院体检: T 37.5℃, P 78 次/min, R 18 次/min, BP 142/78 mmHg; 神志清醒, 浅表淋巴结无肿大, 双肺呼吸音低, 未闻及干湿性啰音。心前区无隆起, 叩诊心界正常, 心律齐, 心音有力, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软, 无压痛、反跳痛, 双下肢无水肿。

入院后辅助检查: 胸部 CT 示: 右肺下叶局部见较大空腔, 考虑右肺脓肿形成可能大; 右侧胸腔积液。未吸氧状态下血气分析结果显示: pH 7.43, 氧分压 83.5 mmHg, 二氧化碳分压 35.6 mmHg, 血糖 16.9 mmol·L⁻¹。血常规: 白细胞计数 (WBC) 16.19 × 10⁹·L⁻¹, 中性粒细胞 (N) 12.39 × 10⁹·L⁻¹, C 反应蛋白 (CRP) 124.64 mg·L⁻¹; 肾功能: 尿素氮 4.26 mmol·L⁻¹, 肌酐 54.6 μmol·L⁻¹, 尿酸 206.40 μmol·L⁻¹。入院诊断: 肺脓肿; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心绞痛; 冠状动脉支架植入后状态; 高血压 3 级 (极高危); 2 型糖尿病; 肺气肿; 肺结节; 胸腔积液; 肾囊肿; 肺术后 (射频消融术后)。

1.2 诊疗经过

患者入院第 2 天, 在超声引导下胸腔穿刺置管引流术, 见暗色略浑浊胸水流出, 接负压引流袋, 胸水引流通畅, 取胸水送常规细菌与真菌病原体培养。穿刺过程及其后患者未诉不适。经验性给予注射用比阿培南 0.3 g, ivd, q8h 联合注射用替考拉宁 0.2 g, ivd, qd 抗感染及降压降糖等对症治疗。患者呼吸道 13 种病原体核酸检测、(1, 3)-β-D 葡聚糖 (G 实验)、半乳甘露聚糖检测 (GM 试验)、肝肾功能等检查均无异常。

患者入院第 4 天, 由于替考拉宁缺货, 临床医生请临床药师会诊协助调整抗感染治疗方案。结合该患者射频消融术的病史, 考虑可能的致病菌是阳性菌, 临床药师建议单用注射用盐酸万古霉素进行抗感染治疗并监测万古霉素可能出现的不良反应。但是临床医生未完全采纳药师意见, 医师将抗感染治疗方案更改为注射用比阿培南 0.3 g, ivd, q8h 联合注射用盐酸万古霉素 1.0 g, ivd, q12h。

患者入院第 5 天, 因一直有间断发热, 体温最高可达 38℃, 行超声检查见右侧胸腔局限性液性暗区, 范围 6.2 cm × 3.8 cm, 内透性差。于是在超声引导下行肺脓肿置管引流术, 见黄色浑浊液体流出, 取脓液送常规细菌与真菌病原体培养, 并且送病原学二代测序技术 (next-generation sequencing technology, NGS) 进行基因检测。手术过程顺利, 术后未诉明显不适。

患者入院第 7 天, 患者未再发热, 咳嗽咳痰好转。NGS 测序结果显示: 芽孢杆菌属, 序列数 228 923, 相对丰度 99.76%, 其中蜡样芽孢杆菌

复合群序列数 228 774。医师再次请临床药师会诊协助制定下一步抗感染方案，临床药师建议停用注射用比阿培南，继续给予注射用盐酸万古霉素 1.0 g，ivd，q12h 单药治疗并监测万古霉素血药浓度，医师采纳药师建议。测得万古霉素血药谷浓度 $7.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，医师认为该谷浓度偏低，咨询药师是否增加万古霉素给药频次或给药剂量，结合该患者的临床症状，临床药师建议按当前的治疗方案继续治疗，医师采纳。

患者入院第 8 天，患者未诉不适，血常规：WBC $9.95 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N $6.76 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，CRP $19.14 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。肝肾功能未见异常。

患者入院第 10 天，患者未诉不适，复查胸部 CT 示：右肺下叶脓肿较 3 月 4 日体积明显缩小。

患者入院第 14 天，患者无明显咳嗽咳痰，引流管未再引流出脓液，给予拔管。患者入院第 15 天，复查胸部 CT 示：右肺下叶脓肿较 3 月 12 日病灶大小未见明显变化。血常规：WBC $7.54 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N $4.40 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，CRP $1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ；肝肾功能未见异常；万古霉素血药谷浓度 $7.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者入院第 20 天，复查胸部 CT 示：右肺下叶脓肿较 3 月 17 日病灶大小未见明显变化。血常规：WBC $4.79 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N $2.30 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，CRP $3.13 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ；停用注射用盐酸万古霉素。观察 3 d，患者症状好转，无发热胸闷，于 3 月 25 日出院。患者出院 1 个月后随访，患者脓肿吸收良好，病情平稳。

2 讨论

2.1 蜡样芽孢杆菌肺脓肿易感的危险因素

蜡样芽孢杆菌可以引起不同程度的感染，如食物中毒、眼部感染、皮肤感染、败血症等。研究显示，蜡样芽孢杆菌引起感染严重程度与患者自身免疫状态有关，免疫缺陷患者更容易感染蜡样芽孢杆菌而导致脓毒症休克、呼吸道感染、心内膜炎等严重感染^[7]。糖尿病患者属于免疫受损宿主，容易合并各种感染，其中肺炎尤为多见^[8]。Kıvanç 等^[9]研究也已经表明，糖尿病患者比健康人更容易感染蜡样芽孢杆菌。本例患者既往有糖尿病病史 30 余年，血糖控制欠佳，存在全身免疫功能受损，并且该患者因肺结节行“右肺下叶肺射频消融术”，存在有创侵入性操作，抵抗力下降，容易诱发肺部感染，为蜡样芽孢杆菌易感人群。

2.2 蜡样芽孢杆菌肺脓肿的临床诊断

众所周知，病原学检测是感染性疾病诊断的金标准。尽一切可能获取病原学诊断是由经验治疗到目标治疗的关键。该患者行“右肺下叶肺射频消融术”后第 2 天出现发热伴咳嗽咳痰，来院前一直自服左氧氟沙星片，来院后痰液及胸水的细菌与真菌体外培养周期比较长、过程比较复杂，且病原微生物未见生长，可能会延误患者的治疗。因此，该患者脓液采用传统微生物学检测方法联合 NGS 基因检测。脓液微生物培养未见细菌生长，可能是由于该患者采集脓液标本前已使用 3 d 抗菌药物治疗，会影响细菌的活性。NGS 结果显示该患者脓液里蜡样芽孢杆菌复合群序列数高达 228 774，可以判读为致病菌，提示该患者是蜡样芽孢杆菌引起的肺脓肿感染病例。蜡样芽孢杆菌在医院环境中普遍存在，可黏附在酒精准备垫、亚麻布、静脉导管、心脏瓣膜、通风的空调系统等设施设备上^[10]。该患者有可能是外院行肺射频消融术过程中感染蜡样芽孢杆菌，属于院内感染，提示医护人员在临床工作中应严格按照无菌操作流程，保持手、服装、医疗器械等清洁。一旦蜡样芽孢杆菌侵入人体引发感染，就需要及时进行长时间的抗菌药物治疗。对于深层内脏脓肿（如脑脓肿、肺脓肿），除抗菌治疗外，手术充分引流也非常重要^[11]。

2.3 蜡样芽孢杆菌肺脓肿的抗感染治疗

蜡样芽孢杆菌致肺脓肿的抗菌药物治疗，目前没有相关的治疗指南。收到医师关于该病例治疗方案的会诊咨询后，临床药师查阅了大量相关文献与书籍。据文献报道，蜡样芽孢杆菌对部分抗菌药物表现出耐药性，最熟知的耐药性是针对 β -内酰胺类药物如青霉素类、头孢菌素类，因为几乎所有的蜡样芽孢杆菌都可产生 β -内酰胺酶基因^[12]。研究显示，蜡样芽孢杆菌对于万古霉素、克林霉素、亚胺培南、氟喹诺酮类等呈现不同程度的敏感^[13]。《热病：桑德福抗微生物治疗指南》第 50 版^[14]对于蜡样芽孢杆菌引起的感染，推荐首选万古霉素和克林霉素治疗，次选氟喹诺酮类和亚胺培南治疗。在感染人群中，早期积极抗菌药物治疗可减少蜡样芽孢杆菌的进一步传播和产生毒素。尽管对于蜡样芽孢杆菌感染的抗菌治疗尚无标准指南，但有研究报道蜡样芽孢杆菌对于克林霉素^[15-16]、亚胺培南^[15]、左氧氟沙星^[16]均

有耐药情况的出现,因此万古霉素通常被认为是治疗蜡样芽孢杆菌感染的首选药物^[11]。临床药师建议该患者给予注射用盐酸万古霉素 1.0 g, ivd, q12h 抗感染治疗,及时开创引流,体温逐渐降至正常,肺脓肿体积明显缩小,转归良好,停药后病情平稳。该肺脓肿患者给予万古霉素常规剂量下,两次血药谷浓度均在 10 mg · L⁻¹ 以下,第一次血药谷浓度监测后,医师曾咨询药师是否需要增加万古霉素给药频次或给药剂量来提高万古霉素的谷浓度,结合该患者已经给予及时充分引流,未诉不适,体温未再升高,血象好转,效果亦可。且 Shen 等^[17] 针对中国人进行的一项前瞻性研究也表明,未发现万古霉素谷浓度的大小与临床疗效的相关性,单纯根据万古霉素谷浓度来评估治疗药物给药方案值得怀疑。因此,临床药师认为没有必要增加万古霉素给药频次或剂量,医师采纳药师建议。患者经近 20 d 的抗感染药物治疗后,逐渐好转出院。出院后 1 个月随访肺脓肿已基本吸收。

2.4 小结

综上所述,蜡样芽孢杆菌引起肺部感染的报道较少见。本文报道了 1 例蜡样芽孢杆菌致老年患者肺脓肿的病例。在患者的治疗过程中,临床药师根据该菌的流行病学特征,查阅参考相关文献,结合患者临床病情,给出抗菌药物治疗建议,使患者感染灶得到了有效的控制与治疗。本文还对蜡样芽孢杆菌致肺脓肿的易感因素、临床诊断、治疗方案进行了讨论分析,希望为临床对于蜡样芽孢杆菌致肺脓肿的诊疗提供参考和依据。

参考文献

- 1 Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(2): 382–398. DOI: 10.1128/CMR.00073–09.
- 2 Dietrich R, Jessberger N, Ehling-Schulz M, et al. The food poisoning toxins of *Bacillus cereus*[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(2): 98. DOI: 10.3390/toxins13020098.
- 3 Stenfors Arnesen LP, Fagerlund A, Granum PE. From soil to gut: *Bacillus cereus* and its food poisoning toxins[J]. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32(4): 579–606. DOI: 10.1111/j.1574–6976.2008.00112.x.
- 4 Veysseyre F, Fourcade C, Lavigne JP, et al. *Bacillus cereus* infection: 57 case patients and a literature review[J]. Med Mal Infect, 2015, 45(11–12): 436–440. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.09.011.
- 5 Ishida R, Ueda K, Kitano T, et al. Fatal community-acquired *Bacillus cereus* pneumonia in an immunocompetent adult man: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 197. DOI: 10.1186/s12879–019–3836–3.
- 6 Tsai AL, Hsieh YC, Chen CJ, et al. Investigation of a cluster of *Bacillus cereus* bacteremia in neonatal care units[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(3): 494–502. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.07.008.
- 7 Chou YL, Cheng SN, Hsieh KH, et al. *Bacillus cereus* septicemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(3): 448–451. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.06.010.
- 8 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 糖尿病合并肺炎诊治路径中国专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(8): 639–647. DOI: 10.3760/ema.j.cn311282–20200508–00335.
- 9 Kivanç SA, Kivanç M, Güllülü G. Automated ribotyping and antibiotic resistance determining of *Bacillus* spp from conjunctiva of diabetic patients[J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17(2): 138–144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711899/>.
- 10 Glasset B, Herbin S, Granier SA, et al. *Bacillus cereus*, a serious cause of nosocomial infections: epidemiologic and genetic survey[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0194346. DOI: 10.1371/journal.pone.0194346.
- 11 Sankararaman S, Velayuthan S. *Bacillus cereus*[J]. Pediatr Rev, 2013, 34(4): 196–197. DOI: 10.1542/pir.34–4–196.
- 12 Torkar KG, Bedenić B. Antimicrobial susceptibility and characterization of metallo-β-lactamases, extended-spectrum β-lactamases, and carbapenemases of *Bacillus cereus* isolates[J]. Microb Pathog, 2018, 118: 140–145. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.026.
- 13 Liu CC, Yu PF, Yu SB, et al. Assessment and molecular characterization of *Bacillus cereus* isolated from edible fungi in China[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 310. DOI: 10.1186/s12866–020–01996–0.
- 14 戴维·吉尔伯特,亨利·钱伯斯,迈克尔·萨格,主编.范洪伟,主译.热病:桑德福抗微生物治疗指南,新译第 50 版[M].北京:中国协和医科大学出版社,2021: 73.

- 15 Uchino Y, Iriyama N, Matsumoto K, et al. A case series of *Bacillus cereus* septicemia in patients with hematological disease[J]. Intern Med, 2012, 51(19): 2733–2738. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7258.
- 16 Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2015, 15(14): 43–47. DOI: 10.1186/s12941-015-0104-2.
- 17 Shen K, Yang MJ, Fan YX, et al. Model-based evaluation of the clinical and microbiological efficacy of vancomycin: a prospective study of Chinese adult in-house patients[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(S2): S256–262. DOI: 10.1093/cid/ciy667.

收稿日期: 2022年08月09日 修回日期: 2023年01月13日
本文编辑: 冼静怡 杨燕