

临床药师构建肺诺卡菌病会诊思维导图的临床药学实践^Δ

邓体瑛^{1*}, 胡志敏^{2#}, 徐清³, 张韶辉¹, 李璐璐¹, 郭珩¹, 胡磊¹, 陈凡¹(1. 武汉市第一医院药学部临床药
学室, 武汉 430022; 2. 武汉市第一医院检验科微生物室, 武汉 430022; 3. 武汉市第一医院呼吸内科, 武汉
430022)

中图分类号 R95;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)15-1899-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.20



摘要 目的 探讨临床药师构建肺诺卡菌病会诊思维导图并应用于临床实践,为促进临床正确遴选诺卡菌病治疗用药并保障药物安全性及疗效提供参考。方法 收集2017年1月—2022年4月我院肺诺卡菌感染患者7例,依据循证医学证据,针对诺卡菌菌种不同药敏性差异大和一线药物复方磺胺甲噁唑不良反应多的难点,构建会诊思维导图(主要包括了解病史、确定感染菌、明确危险因素、制定治疗方案、治疗评估等),制定7例肺诺卡菌感染患者的治疗方案,并进行全程药学监护。结果 结合思维导图,根据诺卡菌菌种的不同、有无药敏结果、患者的过敏史等予以不同的抗菌药物联合方案,其中4例均联合了亚胺培南西司他丁治疗,对长期使用复方磺胺甲噁唑、利奈唑胺的患者进行全程药学监护,并及时处理了药物不良反应。结论 临床药师将肺诺卡菌病会诊思维导图运用到住院患者治疗过程中,利用药学专业优势,参与临床药物治疗,在临床治疗团队中发挥了积极作用,促进了患者合理用药。

关键词 肺诺卡菌病;临床药师;思维导图;药学实践;会诊

Clinical pharmaceutical practice of constructing mind map by clinical pharmacists for the consultation of pulmonary nocardiosis

DENG Tiying¹, HU Zhimin², XU Qing³, ZHANG Shaohui¹, LI Lulu¹, GUO Heng¹, HU Lei¹, CHEN Fan¹
(1. Clinical Pharmacy Support, Pharmacy Department, Wuhan Municipal First Hospital, Wuhan 430022, China;
2. Microbiology Lab, Clinical Laboratory Department, Wuhan Municipal First Hospital, Wuhan 430022, China;
3. Dept. of Respiratory Medicine, Wuhan Municipal First Hospital, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the construction of mind map by clinical pharmacists for the consultation of pulmonary nocardiosis and its application in clinical practice, and to provide reference for promoting the correct selection of nocardiosis treatment drugs in clinical practice and ensuring drug safety and efficacy. **METHODS** A total of 7 patients with *Nocardia* pulmonary infection from January 2017 to April 2022 in our hospital were collected. Based on evidence-based medicine, a consultation mind map (mainly including understanding the medical history, identifying infectious bacteria, identifying risk factors, developing treatment plans, and conducting evaluations) was constructed to address the difficulties of large differences in drug sensitivity among different strains of *Nocardia* and numerous adverse reactions of Compound sulfamethoxazole as a first-line drug. The treatment plan was developed for 7 patients with pulmonary nocardiosis, and whole-process pharmaceutical care was provided. **RESULTS** Combined with the mind map, different antibiotic combination regimens were given according to the drug sensitivity results of *Nocardia*, the different species of *Nocardia*, and the patient's allergy history. Among them, 4 cases were treated with imipenem cilastatin, the patients receiving Compound sulfamethoxazole and linezolid for a long time were given full pharmaceutical care, and the adverse drug reactions were timely treated.

CONCLUSIONS Clinical pharmacists apply the consultation mind map of pulmonary nocardiosis to the treatment of inpatients, take advantage of pharmacy, participate in clinical drug therapy, and really play a role in the clinical treatment team so as to promote rational drug use.

KEYWORDS pulmonary nocardiosis; clinical pharmacists; mind map; pharmacy practice; consultation

Δ基金项目 国家中医药管理局“十二五”中医重点专科协作项目(No. 国中医办医政函[2012]123号);湖北省三级医院临床药学重点专科项目(No. 鄂卫通[2019]125号);武汉市卫生健康委医学科研项目(No. WH21C21)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 027-85332276。E-mail: oldcat305@163.com

通信作者 副主任技师, 博士。研究方向: 感染性疾病的实验室诊断。电话: 027-85332629。E-mail: mycohu@163.com

诺卡菌病是一种不常见的革兰氏阳性细菌感染性疾病。诺卡菌属(*Nocardia*)包括超过90种细菌,其中对人类致病的至少有54种^[1]。鼻疽诺卡菌 *Nocardia farcinica* 是我国检出最多的诺卡菌种(占24.5%),其次为盖尔森基兴诺卡菌 *N. cyriacigeorgica*(占20.8%)^[2-3]。此外,常见的致人类感染的诺卡菌种还包括脓肿诺卡菌 *N. abscessus*、巴西诺卡菌 *N. brasiliensis*、新星诺卡菌复合体 *N. nova* 等。诺卡菌最常见的进入体内的方式是吸入,常可侵犯肺部和中枢神经系统。诺卡菌病的两大特点是相对罕见和不同菌种对抗菌药物耐药性各异。在治疗方面,50多年来磺胺类药物一直是一线用药,但也存在耐药的报道^[4]。国内有少数诺卡菌病治疗成功的案例报道^[5-7],但均缺乏基于循证证据制定个性化治疗方案、药学监护的报道。笔者通过查阅大量文献,结合诺卡菌种特点、国内外已有临床经验以及患者的病理生理特点,构建了肺诺卡菌病的会诊思维导图,用于呼吸与危重症医学科7例肺诺卡菌病患者的临床会诊,取得了一定的临床效果,现报道如下,期望为促进临床正确遴选诺卡菌病治疗用药并保障药物安全性及疗效提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

本文纳入患者为2017年1月—2022年4月武汉市第一医院呼吸与危重症医学科收治确诊的肺诺卡菌感染者,住院时间为11~31 d。7例患者中包括男性2例、女性5例,平均年龄65.1岁。7例肺诺卡菌病患者的基线情况见表1。

1.2 患者基础疾病

7例患者均存在支气管扩张,5例同时合并2种以上慢性基础疾病(如肺结核、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病),3例合并其他病原体感染。

1.3 临床特征及实验室检查结果

7例肺诺卡菌病患者临床表现最多的为咳嗽咳痰(6例),以咳黄脓痰(5例)为主;其次为发热(4例)、合并气促(3例)、痰中带血(1例)。实验室检查结果显示,2例

存在WBC和Neu升高,6例存在CRP、血清淀粉样蛋白(*serum amyloid A, SAA*)升高、ESR增快,5例PCT正常。影像学检查结果显示,7例患者不同程度地表现出渗出实变、肺气肿、空洞形成、胸腔积液、小结节影等特征。结果见表2。

2 临床药师构建肺诺卡菌病会诊思维导图

2.1 诺卡菌病特点分析

诺卡菌属细菌种类众多,不同地区的菌种流行程度、对抗菌药物的敏感度均不相同。诺卡菌常导致肺部、皮肤、中枢部位感染,其临床表现多样,易被漏诊或被合并的其他疾病所掩盖。虽然医院微生物室可常规培养出诺卡菌,但由于该菌生长相对缓慢,菌落形成长达2周^[8],容易被漏检,或常被误诊为其他细菌、真菌感染,结核感染性疾病,肿瘤,血管炎等,故导致诺卡菌病目标性治疗滞后。

2.2 诺卡菌病治疗难点分析

诺卡菌种类庞大,不同菌种药敏性差异大,理论上应对诺卡菌属分离株进行抗菌药物敏感性试验。一方面由于医院微生物室利用传统镜下形态学鉴定和生化鉴定难以明确具体菌种,只能通过质谱或高通量测序技术(*next-generation sequencing, NGS*)鉴定,检测费用较高,部分患者拒绝此项检查。另一方面药敏试验多采用肉汤稀释法^[8-9],所用试剂材料成本高,一般医院未开展相关药敏试验。因此,选择抗菌药物主要基于回顾性经验累积、对动物模型的研究以及体外抗菌活性研究结果,临床存在极大的选药困难。虽然磺胺类药物为一线推荐用药,但也存在对磺胺耐药的诺卡菌的报道^[4,10]。一旦治疗无效或患者对磺胺类药物过敏,替代方案将难以抉择^[11]。

《桑福德抗微生物治疗指南》(第50版)针对肺诺卡菌感染推荐采用SMX/TMP(按甲氧苄啶计每天15 mg/kg,分2~4次给药)+亚胺培南500 mg, ivgtt, q6 h治疗,前3~4周采取联合方案,其后单用复方磺胺甲噁唑(每天10 mg/kg,分2~4次给药,持续3~6个月)。这种方案磺胺的剂量偏大,患者易出现磺胺类药物不良反应,常见

表1 7例肺诺卡菌病患者的基线情况

病例编号	性别	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	BMI/(kg/m ²)	WBC/(×10 ⁹ L ⁻¹)	Neu/%	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	PCT/(μg/L)	标本来源	检测出的诺卡菌种类型	住院时间/d
1	男	73	175	50	16.32	6.44	84.30	67	50.11	<0.05	痰	盖尔森基兴诺卡菌	27
2	男	63	170	53	18.34	4.16	59.16	31	3.13	未测	BALF	诺卡菌属	31
3	女	67	163	51	19.20	6.97	57.20	34	3.71	未测	痰、BALF	盖尔森基兴诺卡菌	11
4	女	54	157	50	20.28	12.99	87.99	101	114.00	0.21	BALF	华莱士诺卡菌	26
5	女	71	165	60	22.04	4.58	48.40	16	3.11	未测	BALF	诺卡菌属	12
6	女	58	158	50	20.03	6.47	81.40	62	3.99	<0.05	胸腔穿刺液	老兵诺卡菌	18
7	女	70	155	54	22.48	4.68	77.60	88	96.50	<0.05	BALF	墨西哥诺卡菌	17

BMI: 体重指数(*body mass index*); WBC: 白细胞计数(*white blood cell*); Neu: 中性粒细胞百分比(*neutrophil percentage*); ESR: 红细胞沉降率(*erythrocyte sedimentation rate*); CRP: C反应蛋白(*C-reactive protein*); PCT: 降钙素原(*procalcitonin*); BALF: 支气管肺泡灌洗液(*bronchoalveolar lavage fluid*)。

表2 7例诺卡菌感染患者的病例治疗、转归和不良反应

病例编号	基础疾病及入院诊断	初始治疗方案	维持治疗方案	转归	不良反应	
					致敏药物	处理及后续方案
1	支气管扩张、毁损肺	亚胺培南西司他丁钠 1 g, ivgtt, q8 h, 20 d+SMX/TMP 3片, po, q6 h, 20 d	SMX/TMP 3片, po, q6 h, 8 d; 其后继以2片, po, q6 h, 69 d	2个月后, 复查2次BALF培养未再发现诺卡菌, 复查血ESR、CRP、SAA、PCT均在正常范围内	无	无
2	支气管扩张伴感染、肺泡内分枝杆菌感染	亚胺培南西司他丁 0.5 g, ivgtt, q6 h, 20 d+阿米卡星 0.6 g, ivgtt, qd, 20 d+莫西沙星 0.4 g, po, qd, 30 d; 换为SMX/TMP 2片, po, tid, 7 d	SMX/TMP 2片, po, tid, 6个月	2个月后复查血常规正常, ESR正常; 6个月后复查肺部CT显示病灶较前吸收, 停药	无	无
3	支气管扩张伴感染	头孢曲松 2 g, ivgtt, qd, 5 d, 换为SMX/TMP 4片, po, tid, 3 d; 换为SMX/TMP 3片, po, tid, 2 d+阿米卡星 0.4 g, ivgtt, q12 h, 6 d	服用SMX/TMP后出现恶心、呕吐, 予以减量后仍无法耐受, 在咳嗽喘气脓痰症状明显改善后出院, 口服阿莫西林钠克拉维酸钾(7:1) 914 mg, po, bid, 35 d	出院时血常规、CRP正常, 维持治疗月余, 好转后未再复诊	SMX/TMP	初期从12片/d减量至9片/d, 仍难以耐受, 换为阿莫西林钠克拉维酸钾治疗1个月好转, 其后未复诊
4	支气管扩张伴感染、肺空洞形成、糖尿病	头孢曲松 3 g, qd, 2 d+米诺环素 0.1 g, po, q12 h, 2 d; 换为亚胺培南西司他丁 0.5 g, ivgtt, q6 h, 18 d+利奈唑胺 0.6 g, ivgtt, q12 h, 18 d	利奈唑胺 0.6 g, po, q12 h, 7个月后换为利奈唑胺 0.6 g, po, qd+阿莫西林钠克拉维酸钾 1 g, po, bid, 4个月	治疗后患者出现双下肢麻木疼痛, 诊断为周围神经炎, 减量继续用药, 复查CRP、血常规正常; 4个月复查CT较前吸收	利奈唑胺	给予甲钴胺等营养神经治疗, 利奈唑胺为0.6 g, 口服1年后停药, 测利奈唑胺血药浓度为3.7 mg/L, 复查CT较前吸收
5	支气管扩张伴感染、肺非结核分枝杆菌病	SMX/TMP 3片, po, qd, 14 d; 换为阿米卡星 0.4 g, ivgtt, qd, 8 d+头孢曲松 3.0 g, ivgtt, qd, 7 d	克拉霉素缓释片 0.5 g, po, qd+米诺环素片 0.1 g, po, bid, 7 d	电话随访, 患者出院后口服药物1周停用, 未再复诊	SMX/TMP	停用, 换阿米卡星+头孢曲松治疗8 d, 复查支气管镜标本培养阴性; 出院口服克拉霉素+米诺环素治疗1周自行停药, 电话随访自诉一般情况尚可
6	皮肤炎(长期口服激素)、包裹性脓胸、肺占位病变	SMX/TMP 3片, po, tid, 15 d+阿米卡星 0.8 g, ivgtt, qd, 10 d; 继以哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, ivgtt, q8 h, 7 d+阿奇霉素 0.25 g, po, qd, 5 d	阿奇霉素 250 mg, po, qd, 6个月	半年后复查肺部CT示病灶较前明显吸收	无	无
7	曲霉性肺炎(伏立康唑 200 mg, po, bid月余, 入院后停用)、社区获得性肺炎	SMX/TMP 2片, po, tid, 15 d+阿米卡星 0.4 g, po, qd, 2 d+克拉霉素 0.5 g, po, qd, 15 d+亚胺培南西司他丁钠 1 g, ivgtt, q8 h, 9 d; 继以亚胺培南西司他丁钠 0.5 g, q8 h, 4 d	服用SMX/TMP 15 d后出现全身皮疹, 继以克拉霉素 0.5 g, po, qd, 3个月	出院1个月复查肺部CT示双肺稍高密度影, 考虑炎性病变, 大致同前, 但咳嗽咳痰症状明显改善	SMX/TMP	停用, 换克拉霉素口服治疗3个月, 出院1个月复查CT病灶同前, 但症状较前改善, 未再发热, 咳嗽咳痰好转

SMX/TMP: 复方磺胺甲噁唑(compound sulfamethoxazole)。

恶心、呕吐, 严重者还会出现皮疹、发热等。并且, 其疗程治疗也给患者的依从性带来了严峻挑战, 患者难以坚持数月的药物治疗, 需要临床药师在治疗初期及时进行用药教育和全程化药学监护。

2.3 肺诺卡菌病会诊思维导图构建

笔者查阅诺卡菌肺部感染的大量文献^[7, 12-16], 结合诺卡菌病的特点及治疗难点, 针对治疗效果的监测和药学监护, 绘制并逐步优化了适用于临床的肺诺卡菌病会诊思维导图, 见图1。

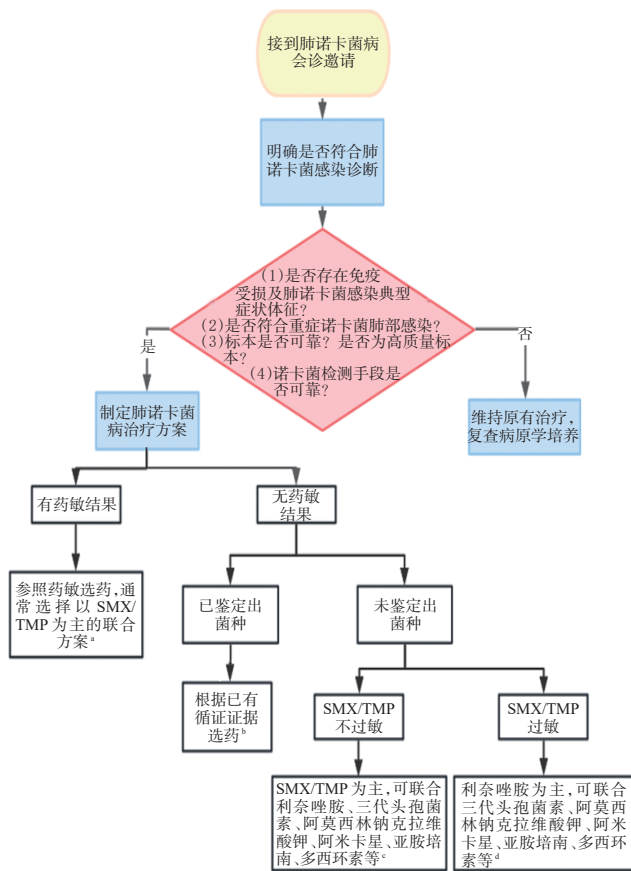
当临床申请肺诺卡菌病会诊时, 临床药师根据肺诺卡菌病药物会诊思维导图, 首先详细了解病史, 对患者诺卡菌感染的相关危险因素进行核实, 并对其症状特点、病情的严重程度、标本来源及鉴定方法予以全面了解, 初步判断目前感染是否确定为诺卡菌所致, 是否需要针对诺卡菌进行经验性治疗, 是否需要复查病原学, 并对目前抗感染治疗方案予以有效性、安全性、依从性的评估。当确定为肺诺卡菌感染时, 临床药师应依据思维导图结合药敏结果制定治疗方案并进行全程药学监护。

7例患者有4例均联合了亚胺培南西司他丁钠治疗, 分别为1、2、4、7号, 亚胺培南西司他丁疗程为13~20 d。根据相关文献报道, 重度肺部诺卡菌感染应选用亚胺培南(0.5 g, ivgtt, q6 h)+阿米卡星或SMX/TMP初始经验性治疗^[8]。

7例患者中有5例鉴定出具体菌种, 分别是1、3、4、6、7号, 有药敏结果的只有1号和6号, 其余均未做药敏试验。其中, 1号和3号均为盖尔森基兴诺卡菌。根据思维导图, 1号的药敏结果显示其病原菌对头孢曲松、头孢噻肟、阿米卡星、SMX/TMP、利奈唑胺、亚胺培南均敏感, 已有报道该菌种对环丙沙星耐药率较高(63.6%), 对SMX/TMP、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢曲松、阿米卡星、利奈唑胺、亚胺培南均高度敏感^[2, 17]。1号和3号均采用以SMX/TMP为主药联合亚胺培南西司他丁及阿米卡星的方案。

4号患者BALF送检NGS结果为华莱士诺卡菌, 文献报道该菌种对SMX/TMP、利奈唑胺、β-内酰胺类高度敏感, 对氨基糖苷类药物耐药^[17-18]。4号患者因使用SMX/TMP出现过敏症状(患者出院后口服利奈唑胺继续治疗7个月, 但出现了利奈唑胺相关周围神经炎的不良反应)。根据思维导图, 将患者利奈唑胺减量继续治疗4个月, 复查肺部CT显示病灶有所吸收, 脓痰转白, 咳嗽改善, 好转后停药。

7号患者BALF送检NGS结果为墨西哥诺卡菌。Majeed等^[11]报道1例慢性移植宿主病患者颅内感染墨西哥诺卡菌, 轮换4次启用SMX/TMP后病情仍在进展, 换成利奈唑胺治疗2个月后颅内病灶改善, 继续口服利奈唑胺联合莫西沙星治疗1年后停药, 脑磁共振复查



a: SMX/TMP按甲氧苄啶计每天15 mg/kg,分2~4次给药。b: 鼻疽诺卡菌对利奈唑胺、亚胺培南、阿米卡星、阿莫西林钠克拉维酸高度敏感; 盖尔森基兴诺卡菌通常对SMX/TMP、亚胺培南、头孢曲松、阿米卡星、利奈唑胺敏感; 新屋诺卡菌对SMX/TMP、第三代头孢菌素类和克拉霉素敏感; 巴西诺卡菌通常对SMX/TMP和阿米卡星敏感; 脓肿诺卡菌对阿莫西林钠克拉维酸、利奈唑胺、SMX/TMP、阿米卡星高度敏感,但对环丙沙星耐药达60%^[2]。c: 综合评估患者生理病理结合药物的药效学及药动学特征选药。d: 在我国,利奈唑胺可作为治疗诺卡菌感染的首选(0.6 g, q12h)^[17],建议进行血药浓度监测。

图1 肺诺卡菌病会诊思维导图

未发现疾病复发,患者保持无症状。Kurosawa等^[19]报道57例干细胞移植术患者术后诺卡菌感染,其中有3例墨西哥诺卡菌感染患者,其药敏结果均显示对利奈唑胺敏感,但其中2例对SMX/TMP、阿米卡星、亚胺培南耐药。Shokri等^[20]报道伊朗首例由墨西哥诺卡菌引起的肺部和皮肤诺卡菌病患者,使用利奈唑胺和阿米卡星6个月后,呼吸道症状恢复,足部伤口好转。7号患者前期使用SMX/TMP出现全身皮疹,后换用亚胺培南西司他丁治疗4 d,患者发热、咳嗽症状明显改善出院;出院后改口服克拉霉素治疗3个月,症状稳定,未再发热。

6号患者胸腔穿刺液送检NGS结果为老兵诺卡菌,本院微生物室采用药敏纸片法显示,抑菌圈直径较大的药物包括氨苄西林、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、阿奇霉素、利奈唑胺、红霉素,而环丙沙星、左氧氟沙星、克林霉素、四环素、头孢他

啉、头孢唑林的抑菌圈直径小。对于诺卡菌的药敏试验,有报道使用E-test法进行抗菌药物敏感性试验^[4],也有报道根据临床和实验室标准研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)M24-A2标准,通过肉汤微量稀释法评估药物敏感性^[1,14,21]。药敏纸片法能否准确预测药物敏感性尚未确定,因此只能作为参考。

肺诺卡菌病容易复发,病原菌清除较难,用药疗程长,通常建议初期静脉联用2~3种药物治疗3~6周,疗效有明显改善后再考虑改用口服药继续服用6~12个月。因此,患者的药物不良反应需要药师积极予以监测。临床药师建议长期使用SMX/TMP的患者同服碳酸氢钠片,并嘱其大量饮水,加强尿液的碱化和水化力度,同时密切监测肾功能和尿常规^[22]。患者通常需要联合其他药物治疗,如重症感染患者前期常联合亚胺培南治疗,且需要严密监测其用药后有无菌群紊乱、腹泻、真菌感染等问题,严格把握亚胺培南的疗程,及时降阶梯治疗。对于常常联合SMX/TMP的其他口服药物也需要加强药学监护。比如,利奈唑胺的长疗程治疗会导致患者贫血、粒细胞和血小板减少、周围神经炎、视神经病变,需及时进行血药浓度监测,并在用药期间每周监测血常规,保证用药安全;使用阿莫西林钠克拉维酸需重点监护患者有无皮疹、腹泻、肝肾功能改变、血常规变化等;使用阿奇霉素、克拉霉素期间需监测患者肝功能变化、血常规变化、味觉失调、腹痛腹泻等;使用米诺环素需告知患者避免日晒、定期监测肝肾功能变化,并关注有无头晕、腹痛等症状。

3 讨论

诺卡菌病缺乏大量随机对照研究及国内权威的药敏数据,目前国内外尚无诺卡菌病诊治指南或专家共识。虽明确诊断且鉴定出具体菌种,也只能借鉴个案报道来遴选药物,然而不同地区同一菌株的药敏结果并不一致,甚至微生物学分类也不一致,比如本文4号患者的华莱士诺卡菌 *N. wallacei* 在北京朝阳医院的研究中提供了该菌种药敏推荐^[17],但在梅奥诊室传染病科研究所报告中则归类于 *N. transvalensis* 复合菌群,其药敏报告也是该复合菌群的药敏数据^[1],难以有效指导临床的药物治疗。因此,有学者提出对诺卡菌种中文译名进行统一规范,以促进诺卡菌的中文研究、交流^[23]。以上种种问题均给临床的诊断和精准用药带来极大困难。

本文是由临床药师基于大量循证医学证据,形成肺诺卡菌病会诊思维导图,将治疗肺诺卡菌病相关信息转化为具有严谨逻辑、简单易懂、高度概括的图册,利用记忆力及阅读规律,力图做到简洁易懂,以期提高临床医生或药师对该菌种的认知^[24-25],对肺诺卡菌病的治疗用

药有一定的借鉴。本文也是由临床药师全程化药学监护肺诺卡菌病患者的治疗过程,成功实施了医药联合的罕见菌感染治疗药学实践,发挥了临床药师在临床药物治疗团队中的作用。不足的是,本文纳入的病例数仍较少,无法进行有效的患者分组对比,无法评估药师参与药学实践较常规治疗的优势。早期我院微生物室无法进行菌种鉴定,现已引进质谱仪,将来可及时进行诺卡菌分型鉴定,期待能更精准用药以更快缓解病情,促进患者痊愈。

参考文献

- [1] HAMDI A M, FIDA M, DEML S M, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of *Nocardia* species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2011 to 2017[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3): e01868-e01819.
- [2] HUANG L, CHEN X C, XU H P, et al. Clinical features, identification, antimicrobial resistance patterns of *Nocardia* species in China: 2009-2017[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(2): 165-172.
- [3] PAIGE E K, SPELMAN D. Nocardiosis: 7-year experience at an Australian tertiary hospital[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(3): 373-379.
- [4] VALDEZATE S, GARRIDO N, CARRASCO G, et al. Resistance gene pool to co-trimoxazole in non-susceptible *Nocardia* strains[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 376.
- [5] 张银利,高大泉,谢亚萍,等. 播散性诺卡菌病合并肺曲霉感染 1 例[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(1): 93-95.
- [6] 陈国敏,王东辰. 血培养检出皮疽诺卡菌 1 例[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(2): 214-215.
- [7] 彭书玲,诸兰艳. 支气管扩张患者合并肺诺卡菌病 2 例[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(5): 565-567.
- [8] CLARK N M, REID G E, Infectious Diseases Community of Practice. *Nocardia* infections in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 4): 83-92.
- [9] TAN Y E, CHEN S C A, HALLIDAY C L. Antimicrobial susceptibility profiles and species distribution of medically relevant *Nocardia* species: results from a large tertiary laboratory in Australia[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 20: 110-117.
- [10] KUCHIBIRO T, IKEDA T, NAKANISHI H, et al. First case report of pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia mexicana*[J]. *JMM Case Rep*, 2016, 3(4): e005054.
- [11] MAJEED A, MUSHTAQ A, ZANGENEH T, et al. Intractable cerebral *Nocardia mexicana* in a GvHD patient successfully treated with linezolid[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(10): 1476-1478.
- [12] 李凤玉,邓静敏. 肺诺卡菌病诊治的研究进展[J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14(10): 848-852[2022-10-10]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uo-qIhG8C44YLTIOAiTRKibYIV5Vjs7iy_Rpms2pqwbFRRU-toUImHQVUg9qGgQ2vAkozf9mmGFL1WMwhtq9eUq-DFQjvLYZzO&uniplatform=NZKPT.
- [13] 张淑香,钱玉婷. 诺卡菌感染 9 例临床分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(4): 356-360.
- [14] 李刚,程振娜,陶佳,等. 诺卡菌耐药性及氟喹诺酮类药物相关基因研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(2): 190-194.
- [15] 张盛斌,朱红军,林茂煌,等. 肺诺卡菌病 12 例临床分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(4): 401-405.
- [16] 毛雅云,陈磊,翁恒. 肺诺卡菌病 25 例临床特征分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(6): 613-617.
- [17] WEI M, WANG P, QU J X, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of clinical *Nocardia* species in a tertiary hospital in China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 11: 183-187.
- [18] UHDE K B, PATHAK S, MCCULLUM I Jr, et al. Antimicrobial-resistant *Nocardia* isolates, United States, 1995-2004[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12): 1445-1448.
- [19] KUROSAWA S, SEKIYA N, DOKI N, et al. The emergence of rare nocardiosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of molecular taxonomy[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 89: 154-162.
- [20] SHOKRI D, MOTALEBIRAD T, JAFARINIA M, et al. First case report of pulmonary and cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia mexicana* in Iran[J]. *Access Microbiol*, 2019, 1(4): e000016.
- [21] 程振娜,李刚,赵梅,等. 诺卡菌对β-内酰胺类药物耐药性及其耐药相关基因关系研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(11): 1054-1058.
- [22] 叶晓芬,张捷青,金美玲. 临床药师对 1 例红斑狼疮合并诺卡菌感染治疗的药学监护: 药物治疗中的“两点论”和“重点论”[J]. *上海医药*, 2020, 41(21): 71-75.
- [23] 严群锋,张琦,孙正林,等. 统一规范诺卡菌各菌种中文名称的提议[J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(4): 246-247.
- [24] 黄凌斐,杨巨飞,王慧娟,等. 思维导图在小儿用药专业临床药师培养中的应用研究[J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(10): 843-846.
- [25] 冯雪梅,倪雯雯,王艳霞,等. 基于思维导图的医学功能学虚拟实验教学探究[J]. *实验室研究与探索*, 2022, 41(7): 202-205.

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2023-04-01)

(编辑:刘明伟)