

盆腔放线菌病

李 雷, 马水清

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院妇科肿瘤中心, 北京 100730

通信作者: 马水清 电话: 010-69155637, E-mail: mashuiqing1964@163.com

【摘要】 盆腔放线菌病是罕见的生殖道感染性疾病, 绝大部分女性患者携带宫内节育器。患者可能伴有发热、腹痛、分泌物增加、盆腔包块等并不特异的临床症状和表现, 诊断高度依赖组织病理学和微生物学, 微生物学目前在诊断中发挥了重要作用。药物治疗是基础和首选。手术切除感染组织用于严重的坏死组织、窦道形成或瘘形成。患者总体预后较好。

【关键词】 盆腔放线菌病; 宫内节育器; 硫磺颗粒; 药物治疗

【中图分类号】 R379.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)01-0068-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20170122

Pelvic Actinomycosis

LI Lei, MA Shui-qing

Department of Gynecological Oncology, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: MA Shui-qing Tel: 86-10-69155637, E-mail: mashuiqing1964@163.com

【Abstract】 Pelvic actinomycosis is a rare infectious disease involving the female reproductive tract. Most of the patients carry an intrauterine device, having some non-specific clinical symptoms and manifestations such as fever, abdominal pain, discharge, and pelvic mass. The diagnosis of actinomycosis highly depends on discoveries of pathology and microbiology. Drug therapy is a basic choice of treatment. Surgeries were applied to severe necrosis and formation of sinus or fistula. Generally, patients with pelvic actinomycosis have a good prognosis.

【Key words】 pelvic actinomycosis; intrauterine device; sulphur granules; drug therapy

Med J PUMCH, 2020, 11(1): 68-72

放线菌病是一种罕见的慢性肉芽肿性病变, 由放线菌属的革兰氏阳性厌氧菌感染所致, 最常见的感染部位是口、咽、颈部。其中女性盆腔放线菌病占20%, 几乎均与宫内节育器(intrauterine device, IUD)有关。本文就盆腔放线菌病的流行病学、临床表现、病理特点、诊断和治疗进行综述。

1 流行病学和高危因素

1.1 生物学特点

放线菌是鼻咽部、胃肠道和泌尿生殖系的寄生菌, 在黏膜破损时可侵犯局部组织和器官而致病。因此放线菌病大部分是内源性感染疾病, 根据感染部位

的不同,常同时分离出其他寄生菌,如伴放线聚生杆菌、侵蚀艾肯菌、梭菌属、拟杆菌属、二氧化碳噬纤维菌属、葡萄球菌(包括金黄色葡萄球菌)、链球菌属(包括β溶血性淋球菌和肺炎淋球菌)或肠杆菌。动物研究提示这些病原体通过抑制宿主防卫而有助于放线菌感染^[1]。在超过30多种的放线菌类型中,衣氏放线菌是感染人类病原体中最为常见的放线菌,其他亚型则与一些特定的临床综合征有关。

1.2 流行病学

放线菌病十分罕见,在发达国家中发生率大约为(1~6)/100万人^[2-3],呈下降趋势,可能与卫生条件改善和广谱抗生素应用有关^[4]。病例系列报道发现男性感染率是女性的3倍^[5],而盆腔感染则主要见于携带IUD的女性,以及妇科操作后发生的个例报道,如经阴道放置补片治疗盆底器官脱垂^[6]、放置吊带治疗尿失禁^[7]、辅助生育后^[8]及全子宫切除后发生盆腔放线菌病的病例^[9]。盆腔放线菌病累及膀胱和输尿管的病例比生殖系感染少见,但仍需对此进行鉴别^[3, 10]。

1.3 高危因素

放线菌病多见于20~60岁人群、男性个体(除了盆腔放线菌病)和糖尿病患者,免疫状态与放线菌病的关系并不清楚^[2]。口、咽、颈部筋膜是最常见的放线菌病受累部位,其他感染部位包括胸部(15%~20%)、盆腹腔(20%)和中枢神经系统等^[11]。由于抗生素的广泛应用,播散性放线菌病较为罕见。腹腔放线菌病者65%患有急性阑尾炎(尤其是穿孔型),也见于胃肠道穿孔、既往手术史、肿瘤、胃肠道或泌尿系异物等情况^[12-13]。

尽管盆腔放线菌病可能来自腹腔感染的播散,但绝大部分病例为与IUD有关的原发感染^[14-15]。患者应用IUD病史一般较长(超过2年),可能伴有发热、阴道分泌物、盆腹腔痛或体重降低等临床表现^[14, 16]。有研究者根据IUD和盆腔放线菌病的关系建议每5年更换一次IUD^[17]。围绝经期取出IUD可能是最好的预防措施。目前尚不清楚不同材质IUD相关放线菌病发病率的差异。

2 盆腔放线菌病的临床表现及诊断

2.1 临床表现

放线菌病较为少见,缺少特异性的临床表现,92%的病例首诊时未考虑放线菌病^[18-19]。如下临床表现需要警惕盆腔放线菌病:惰性病程、慢性病史、

包块样表现、窦道形成(可能自愈或再次形成)、播散至整个组织平面、短期抗生素无效或复发等^[19]。对于应用IUD、盆腔包块疑似恶性肿瘤的女性患者,均需考虑放线菌病^[20]。

根据感染部位不同,盆腔放线菌病有截然不同的临床表现,如盆腔炎和内膜炎^[21]。放线菌引起的急性盆腔炎较为少见,病程一般在2个月左右。如不合并腹膜炎,盆腔放线菌病高热情况并不多见。但也有罕见情况下盆腔放线菌病表现为严重感染,如IUD相关放线菌病可导致中毒性休克综合征^[22]、肠道穿孔^[23]、子宫穿孔^[24]、急性腹膜炎,甚至肝脓肿及静脉血栓形成^[25]。

2.2 诊断

由于缺乏特异性临床表现,盆腔放线菌病的诊断存在困难。对于未找到致病菌或标准抗感染治疗无效的盆腔感染,尤其是IUD患者,均需考虑盆腔放线菌病的鉴别诊断。应及时取出IUD进行组织病理分析和微生物培养^[3]。

2.2.1 血液学检查

盆腔放线菌病的血液学检查并不特异,可能有贫血、轻度白细胞升高、红细胞沉降率和超敏-C反应蛋白增加等表现。患者会出现糖链抗原125升高,如合并盆腔包块,与卵巢癌的鉴别诊断非常困难。

2.2.2 影像学表现

在盆腔放线菌病感染的早期阶段影像学并不特异,与其他局灶炎性或癌症过程类似,不具诊断价值。但与其他感染相关影像学不同,放线菌病中局灶或局域淋巴腺病(即淋巴结肿大)非常罕见。在感染晚期,影像学上组织平面有浸润表现,其中窦道形成最为常见,但这种影像学表现对于放线菌病并不特异,可见于其他重症感染以及肿瘤浸润^[26-27]。

2.2.3 组织病理学诊断

盆腔放线菌病组织病理学和微生物学诊断灵敏度都不足50%^[19]。一项9例盆腔放线菌病的研究中,7例通过宫颈和内膜细胞学检查获得回顾性诊断,50%通过病理确诊,仅有1例因细菌培养而确诊^[28]。革兰氏阳性的丝状微生物和组织学检查发现的硫磺颗粒强烈支持放线菌素的诊断。硫磺颗粒是在苏木精伊红染色中微生物的集落,表现为圆形或卵圆形嗜碱性团块,带有嗜碱性的棒状末端结构。然而并非所有放线菌病的病例都能发现硫磺颗粒。在Brown^[29]总结的181例病例中,56%可见1~3个颗粒,26%可见1个颗粒,3%未见硫磺颗粒。此外,其他病变如诺卡菌病、着色真菌病和葡萄状菌病等也可有硫磺颗粒表

现。特异的染色包括革兰氏染色、高莫利甲胺银染色和吉姆萨染色，可以见到革兰氏阳性的分支状丝状细菌。种属特异的荧光抗体染色可以快速识别放线菌，甚至在福尔马林固定标本后也能实现。传统染色和种属特异染色具有很好的相关性，对于混合感染的诊断有更好的特异性。这些方法是目前诊断放线菌病的主要方案。

2.2.4 微生物学诊断

放线菌病的确诊需要从临床标本中或硫磺颗粒中直接分离出放线菌。最合适的临床标本是脓液、组织或硫磺颗粒。拭子并不合适，很难用于显微镜检查。可考虑在 CT 或多普勒超声引导下穿刺获取脓液样本。放线菌在 37 °C 的无氧环境下缓慢生长，可能需要 3 周之久。但由于既往抗生素治疗、合并微生物的过度增长或方法学不足等原因，培养成功率很低，不足 50%^[19]。因此，临床医师应与实验室进行充分沟通，说明检查目的，并建议在合适的培养基中进行较长时间培养。

2.2.5 血清学方法

血清学检查炎症指标和培养病原体等诊断方案的灵敏度和特异度都值得进一步考察，目前应用十分有限^[30]。

2.2.6 分子生物学方法

一些新的分子遗传学方法，如聚合酶链式反应、16s rRNA 测序、原位杂交荧光以及质谱分析可以更加快速和准确地进行诊断。在英国 16s rRNA 测序是诊断放线菌的标准方案。16s rDNA 测序是利用高通量测序（二代测序）方法对细菌进行种属鉴定从而快速获得细菌种属信息的方法，特异度接近 100%，灵敏度超过组织病理学诊断^[2]。该方法应用简便，观察者偏倚较低，但是目前费用高于组织病理学。

2.3 鉴别诊断

盆腔放线菌病需要考虑的鉴别诊断包括：阑尾炎、肠道结核、卵巢脓肿、盆腔脓肿、恶性肿瘤、淋巴瘤、慢性盆腔炎、局限性肠炎、炎症性肠病、胃肠道憩室炎、子宫内膜异位症及盆腔炎等^[31]。有时盆腔放线菌病以盆腔包块、腹部转移和积水以及腹膜后淋巴结肿大突出表现，与妇科肿瘤的鉴别尤其困难^[32]。

3 盆腔放线菌病的治疗

现代治疗学强调整体化，确切的治疗选择需根据患者感染部位、是否合并感染及其类型、严重程度和

治疗效果进行决策，并进行临床和影像学随访，确保疾病最终消退。

3.1 药物治疗

药物治疗是盆腔放线菌病治疗的基础和首选^[33]。药物选择上，首选药物应覆盖感染部位培养出的所有致病菌。放线菌素对青霉素的耐药非常少见，既往均以大剂量静脉青霉素 G（1800~2400 万 IU/d）治疗 2~6 周，继而口服青霉素 V（2~4 g/d）治疗 6~12 个月作为首选方案。但考虑到有些种属对于某些药物会产生耐药^[34]，以及常合并其他致病菌，目前推荐盆腔放线菌病一线药物应考虑 β 内酰胺类和 β 内酰胺酶抑制剂（如克拉维酸或他唑巴坦），从而覆盖可能产 β 内酰胺酶的致病菌，如金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性厌氧菌和肠杆菌类^[34]。因此，对于盆腹腔放线菌病，可能的治疗选择包括阿莫西林克拉维酸联合抗厌氧菌药物，如有耐药的肠杆菌属，还可加上氨基糖甙类（如庆大霉素）。哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯类（亚胺培南或美罗培南）也是比较合适的替代选择。对于青霉素过敏的患者，可考虑多西环素、米诺环素、林可霉素和红霉素^[35]。除头孢曲松、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南和美罗培南，其他新型 β 内酰胺类治疗放线菌的临床数据较少。体外无治疗活性的抗生素包括：甲硝唑、氨基糖甙类、喹诺酮类、苯唑西林、双氯西林和头孢氨苄^[36]，这些药物不应单独用于治疗。

放线菌病的抗生素治疗疗程取决于初始疾病负荷、是否行切除手术及患者对治疗的反应。传统推荐的 6~12 个月可能未必适用于所有患者，盆腔放线菌病可能适合短期的抗生素治疗，手术切除病灶后经过 3 个月的抗感染治疗即可痊愈，也有 1~2 个月抗感染治疗后实现痊愈的报道^[2]。对于无手术治疗的患者，短期口服抗生素治疗实现痊愈也是可能的^[37]。如应用短期抗感染治疗，需要密切随访临床和影像学反应^[38]。

3.2 手术治疗

手术切除感染组织用于严重的坏死组织、窦道形成或瘘管形成。如果经皮穿刺不能引流出脓肿，需要考虑恶性肿瘤的情况。手术决策必须个体化，对于药物治疗无效的患者，手术可能是比较可靠的方案。如邓娜等^[39]指出，手术目的在于切除坏死组织和瘘管、引流脓肿、解除脏器梗阻、多点活组织检查和改善抗生素疗效等。

3.3 宫内节育器的处理

对于放置 IUD 的盆腹腔放线菌病，一般推荐取出 IUD。一线随机研究发现抗生素治疗加上取出 IUD

对消除生殖道放线菌更加有效^[40]。对于腹腔放线菌病也推荐取出 IUD^[2]。

4 预后

放线菌病的预后取决于感染部位、从诊断到治疗的时间以及开始对症治疗的时间等因素，死亡率为 0~28%。中枢神经系统感染的死亡率最高^[41]。与其他部位情况相比，盆腔放线菌病患者严重并发症发生率和复发率均较低，致死性报道罕见。尚无盆腔放线菌病治疗后的生育结局相关资料。

5 小结

盆腔放线菌病是罕见的生殖道感染性疾病，IUD 为常见的高危因素。盆腔放线菌病的临床症状和表现并不特异，包括发热、腹痛、分泌物增加、盆腔包块等，鉴别诊断困难，既往诊断依靠组织病理学和微生物学检测，但分子生物学诊断的地位日益重要。药物是首选治疗方案，疗程较长，有别于其他生殖道感染的情况。手术主要用于切除感染组织，如严重的坏死组织、窦道形成或瘘形成。与其他部位情况相比，盆腔放线菌病严重并发症及复发率较低，总体预后较好。

参 考 文 献

[1] Schaal K, Lee HJ. Actinomycete infections in humans—a review [J]. *Gene*, 1992, 115: 201-211.

[2] Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis [J]. *BMJ*, 2011, 343: d6099.

[3] Valour F, Senechal A, Dupieux C, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management [J]. *Infect Drug Resist*, 2014, 7: 183-197.

[4] García-García A, Ramírez-Durán N, Sandoval-Trujillo H, et al. Pelvic Actinomycosis [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2017, 2017: 9428650.

[5] Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. A diagnostic ‘failure’ with good prognosis after treatment [J]. *Arch Intern Med*, 1975, 135: 1562-1568.

[6] Masata J, Dundr P, Martan A. Actinomyces infection appearing five years after trocar-guided transvaginal mesh prolapse repair [J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25: 993-996.

[7] Ozel B, Kuo J, Minaglia S. Actinomyces infection associated with the transobturator sling [J]. *Int Urogynecol J*, 2010,

21: 121-123.

[8] Asemota OA, Girda E, Dueñas O, et al. Actinomycosis pelvic abscess after in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100: 408-411.

[9] Wunderink HF, Lashley EE, van Poelgeest MI, et al. Pelvic actinomycosis-like disease due to *Propionibacterium propionicum* after hysteroscopic removal of an intrauterine device [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49: 466-468.

[10] Bottai A, Li Marzi V, Alessandrini M, et al. Intrauterine device-associated actinomycosis of the ovary and urinary bladder: a case report [J]. *Urol Int*, 2010, 85: 242-244.

[11] Lewis RP, Sutter VL, Finegold SM. Bone infections involving anaerobic bacteria [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1978, 57: 279-305.

[12] Karateke F, Ozyazici S, Menekse E, et al. Unusual presentations of actinomycosis; anterior abdominal wall and appendix: report of three cases [J]. *Balkan Med J*, 2013, 30: 315-317.

[13] Fowler RC, Simpkins KC. Abdominal actinomycosis: a report of three cases [J]. *Clin Radiol*, 1983, 34: 301-307.

[14] Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87: 142-149.

[15] Choi MM, Baek JH, Lee JN, et al. Clinical features of abdominopelvic actinomycosis: report of twenty cases and literature review [J]. *Yonsei Med J*, 2009, 50: 555-559.

[16] Agarwal K, Sharma U, Acharya V. Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users [J]. *Indian J Med Sci*, 2004, 58: 394-399.

[17] Al-Kadhi S, Venkiteswaran KP, Al-Ansari A, et al. Primary vesical actinomycosis: a case report and literature review [J]. *Int J Urol*, 2007, 14: 969-971.

[18] Russo TA. Agents of actinomycosis [M] //Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2010: 3209-3219.

[19] Bonnefond S, Catroux M, Melenotte C, et al. Clinical features of actinomycosis: A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e3923.

[20] Velenciuc N, Velenciuc I, Makkai PS, et al. Pelvic Actinomycosis Mimicking a Locally Advanced Pelvic Malignancy—Case Report [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2016, 120: 393-399.

[21] Chiesa-Vottero AG. Actinomycotic Endometritis [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38: 138-142.

[22] Wu CM, Noska A. Intrauterine device infection causing con-

- comitant streptococcal toxic shock syndrome and pelvic abscess with *Actinomyces odontolyticus* bacteraemia [J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-213236.
- [23] Eenhuis LL, de Lange ME, Samson AD, et al. Spontaneous Bacterial Peritonitis due to *Actinomyces* Mimicking a Perforation of the Proximal Jejunum [J]. *Am J Case Rep*, 2016, 17: 616-620.
- [24] Guler OT, Basaran A, Guven S, et al. Spontaneous uterine perforation in an immunocompromised menopausal woman with pelvic actinomycosis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 99: 134-135.
- [25] Ishiguro T, Takayanagi T, Ikarashi H. Multiple metastatic liver abscesses and intravenous thrombosis due to pelvic actinomycosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198: 166-167.
- [26] Kim TS, Han J, Koh WJ, et al. Thoracic actinomycosis: CT features with histopathologic correlation [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186: 225-231.
- [27] Pickhardt PJ, Bhalla S. Unusual nonneoplastic peritoneal and subperitoneal conditions: CT findings [J]. *Radiographics*, 2005, 25: 719-730.
- [28] Matsuda K, Nakajima H, Khan KN, et al. Preoperative diagnosis of pelvic actinomycosis by clinical cytology [J]. *Int J Womens Health*, 2012, 4: 527-533.
- [29] Brown JR. Human actinomycosis. A study of 181 subjects [J]. *Hum Pathol*, 1973, 4: 319-330.
- [30] Tippett E, Goyal N, Guy S, et al. *Actinomyces* spp. bloodstream and deep vein thrombus infections in people who inject drugs [J]. *Infection*, 2019, 47: 479-482.
- [31] Conrad RJ, Riela S, Patel R, et al. Abdominal actinomycosis mimicking acute appendicitis [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-212888.
- [32] Yang Z, Kuo DM, Liou JD, et al. Pelvic actinomycosis involving the lungs with ascites and pelvic lymphadenopathy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 102: 294-295.
- [33] 罗营. 放线菌病和盆腔放线菌病 [J]. *国外医学 (妇产科学分册)*, 2001, 28: 164-166.
- [34] Smith AJ, Hall V, Thakker B, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Actinomyces* species with 12 antimicrobial agents [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56: 407-409.
- [35] Kolditz M, Bickhardt J, Matthiessen W, et al. Medical management of pulmonary actinomycosis: data from 49 consecutive cases [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63: 839-841.
- [36] Hansen JM, Fjeldsøe-Nielsen H, Sulim S, et al. *Actinomyces* species: A danish survey on human infections and microbiological characteristics [J]. *Open Microbiol J*, 2009, 3: 113-120.
- [37] Trutnovsky G, Tamussino K, Reich O. Short-term antibiotic treatment of pelvic actinomycosis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 101: 203-204.
- [38] Sudhakar SS, Ross JJ. Short-term treatment of actinomycosis: two cases and a review [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 444-447.
- [39] 邓姗, 黄惠芳. 盆腔放线菌病 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38: 180-181.
- [40] Bonacho I, Pita S, Gomez-Besteiro MI. The importance of the removal of the intrauterine device in genital colonization by actinomyces [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2001, 52: 119-123.
- [41] Acevedo F, Baudrand R, Letelier LM, et al. Actinomycosis: a great pretender. Case reports of unusual presentations and a review of the literature [J]. *Int J Infect Dis*, 2008, 12: 358-362.

(收稿日期: 2017-07-02)