

非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识

中华医学会结核病学分会

非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识编写组

非结核分枝杆菌(non-tuberculous Mycobacteria, NTM),也曾称为非典型分枝杆菌(Mycobacteria other than tuberculosis, MOTT),是指除结核分枝杆菌复合群(mycobacterium tuberculosis complex, MTC)和麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌。随着医务工作者对相关疾病认识的提高、菌种鉴定技术的进步以及免疫缺陷性疾病和免疫抑制剂使用增多等因素,临床观察到的与 NTM 相关的疾病呈明显增多趋势^[1-2]。临床对 NTM 感染疾病诊断和治疗需求的增加促使临床实验室检验能力不断提升。为促进实验室 NTM 检验水平的提高,同时提高临床医生对实验室结果的正确认知,中华医学会结核病学分会组织流行病、临床和实验室领域专家就 NTM 相关实验室诊断领域的重要问题进行讨论,并撰写此共识。

一、NTM 的细菌学特点

NTM 的细菌学特点与结核分枝杆菌(MTB)类似,属于需氧菌,细胞壁富含脂质使其具备抗酸染色的特点,由于细胞壁疏水性强不利于水溶性营养物质和药物进入,因此细菌能对抗各种去污剂^[3]。NTM 在环境中普遍存在,以土壤和水中最为常见,水源性 NTM 与人类感染的关系最为密切。城市供水系统通常使用含氯制品进行杀菌,因此供水系统中能耐受氯的放线菌成为最重要菌群,其中就包括 NTM。NTM 具有易于形成生物膜、耐饥饿、耐极端温度的特点,决定了其能够在水中长期存活。对于大多数 NTM 菌种来说,最佳的体外培养温度为 35~37℃,但有些菌种,如海分枝杆菌和溃疡分枝杆菌需要较低的培养温度(28~30℃),而嗜热分枝杆菌最佳生长温度是 42℃。因此当怀疑这些菌种较常见的肺外 NTM 感染,如皮肤软组织、骨关节感

染时,建议同时尝试不同培养温度,以提高阳性发现。

二、NTM 分类

随着鉴定技术的进步,已报道的分枝杆菌菌种数量越来越多,目前已超过 170 种。分枝杆菌分类方法有多种,从对临床指导意义考虑,将 NTM 简单分为快生长分枝杆菌(rapidly growing mycobacteria, RGM)和慢生长分枝杆菌(slowly growing mycobacteria, SGM),即可对用药选择提供有益信息。RGM 在固体培养基上培养 7 d 内即获得肉眼可见菌落,而 SGM 则需要 7 d 以上。临床最常见的有临床价值的 RGM 包括脓肿分枝杆菌、偶然分枝杆菌和龟分枝杆菌,RGM 感染通常选用大环内酯类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类等药物治疗。最常见的有临床价值的 SGM 包括鸟分枝杆菌复合群(Mycobacterium avium complex, MAC,主要包括鸟分枝杆菌和胞内分枝杆菌)、堪萨斯分枝杆菌及蟾蜍分枝杆菌等,治疗通常选取大环内酯类和利福霉素类药物,有时候加用注射类抗结核药物。鉴于固体培养在我国的普及性,此分类方法无需特殊技术和额外操作即可实施,因此实用性强。另一种简单的分类方法依照感染部位划分 NTM 种类,分为肺部感染、淋巴结炎、皮肤软组织感染和播散性疾病等。这种分类方法有利于在无法及时鉴定感染菌种时,对可能感染的菌种进行推定,因此也具有一定的临床价值。

三、我国 NTM 的流行病学状况

我国历次的全国结核病流行病学调查结果显示,NTM 的分离率持续增高。随着结核病疫情逐步得到控制,NTM 感染在分枝杆菌疾病中所占的比例将逐步提高^[4]。目前在结核病疫情较低的发达国家,NTM 的分离率已超过了 MTC^[5-6]。我国尚缺乏全国性数据,现有的关于 NTM 的流行病学研究结果显示,我国 NTM 感染呈现南方多于北方、气候温和地区多于气候寒冷地区、沿海地区多于内陆地区的特点,如以东部沿海地区报道为例,山东为 1.37%,

DOI:10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2016.06.007

基金项目:“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(2012ZX10003002-09)

通信作者:黄海荣,101149 首都医科大学附属北京胸科医院国家结核病临床实验室 北京市结核病胸部肿瘤研究所,Email: huanghairong@tb123.org

江苏为 3.37%, 上海为 5.9%, 福建为 10.2%, 广东为 19.3%^[7-11]。

NTM 种属分布常具有地域特点, 不同国家报道的 NTM 菌种组成、菌种构成比例多存在明显差异。Simons 等^[12]对东亚地区 NTM 菌种分布的荟萃分析结果显示: 临床标本中分离最多的是 MAC (67%), 东北亚地区如日本和韩国尤其多见; 快生长 NTM 如脓肿分枝杆菌在中国大陆和台湾地区、新加坡较其他国家和地区较为多见, 但欧洲和北美很常见的玛尔摩分枝杆菌和蟾蜍分枝杆菌在东亚地区却鲜有报道; 亚洲国家 NTM 感染患者中 37% 曾罹患结核病。现有的文献提示我国分离最多的 NTM 菌种为胞内分枝杆菌, 在北方可达 40% ~ 60%, 而南方地区除了胞内分枝杆菌外, 脓肿分枝杆菌也占较高比例, 与北方相比, 南方的 NTM 种类更具有多样性^[7-10, 12]。

四、NTM 的感染途径

目前缺乏 NTM 在人与人传播的充分证据, 因此对感染者没必要进行隔离。基因分型技术发现, 同种 NTM 不同菌株的成簇率很低, 表明环境是感染的重要来源。越来越多的研究发现, 环境中普遍存在的分枝杆菌可能是人类感染的主要来源, 尤其是水源性 NTM。基因分型技术发现水源性鸟分枝杆菌与来自艾滋病患者的鸟分枝杆菌有相同的基因型; 美国在 1970 年常规应用氯化物消毒城市用水后, 儿童淋巴结炎的主要致病 NTM 菌种由瘰疬分枝杆菌演变为能耐受氯化物的鸟分枝杆菌; 较多机会吸入水雾的人员, 如室内游泳池管理员、操作淬火过程的炼铁工人、桑拿浴爱好者等, 发生 NTM 感染的可能较大, 而且感染的菌种与供水系统中 NTM 菌谱一致。研究发现鸟分枝杆菌在市政供水系统中普遍存在, 堪萨斯分枝杆菌仅存在于管道水系中, 而蟾蜍分枝杆菌则仅存在于热水管道, 推测感染者主要是通过饮水或气溶胶吸入而感染。而皮肤感染往往源于直接接触, 如海分枝杆菌主要通过伤口感染接触水体者, 而由消毒不严格引起的手术伤口感染龟分枝杆菌或脓肿分枝杆菌的情况也时见报道。

人群在日常生活中普遍持续暴露于 NTM。针对胞内分枝杆菌的皮肤试验显示, 美国东南沿海地区 60% 以上年龄超过 25 岁的成年男子都曾感染过胞内分枝杆菌^[13]。而其他同类研究如以色列针对老年人的研究及肯尼亚和韩国针对儿童的研究结果均显示人群对 MTM 的暴露和感染普遍存在。

五、常用的 NTM 鉴定方法

以生化试验为主的分枝杆菌菌种鉴定技术虽然

曾经是经典方法, 但由于操作复杂、耗时而结果不准确, 因此已不常使用, 目前主要用于新菌种的确定。现阶段临床常用的鉴定方法依据鉴别能力分为两大类: 仅能鉴别 MTC 和 NTM 的初步菌种鉴定方法; 能够将 NTM 鉴别至种水平的菌种鉴定方法。本共识主要关注目前临床最常使用的鉴别技术。

(一) 初步菌种鉴定方法

1. 对硝基苯甲酸(PNB)选择性培养基法: 在我国广泛开展。绝大多数的 NTM 菌种在含有 500 mg/L PNB 的罗氏培养基上能够生长, 而 MTC 却不能耐受。较多证据表明 PNB 选择性培养基法用于 MTC 与 NTM 的鉴别结果可靠。虽然有少量报道某些 NTM 不能耐受 PNB 的情况, 但所涉及的菌种多数在临床并不多见, 因此对 PNB 方法的总体可靠性影响有限。少量文献报道 MTC 存在耐受 PNB 的情况, 但均缺乏后续的确证研究, 可靠性尚待证实。

应用 PNB 选择性培养基法应注意以下情况: (1) 对于待测菌株在 PNB 培养基上生长, 最初判断为 NTM 的菌株经其他鉴定方法进一步确认为 MTC 的情况, 需考虑 PNB 培养基在制备和应用过程中操作不当和混合感染等因素。建议将对照培养基和含 PNB 培养基上生长的菌落分别进行鉴定, 如果对照培养基菌落为 MTC, PNB 培养基上生长的菌落鉴定为 NTM, 考虑为混合感染; 如果 2 种菌落均鉴定为 MTC, 则考虑为操作失误所致。(2) MTC 与 NTM 混合感染时可能会造成实验室鉴定结果的不一致, 需要给予关注。

2. MPT64 抗原检测法: MPT64 抗原是 MTC 在液体培养基中生长时主要分泌的蛋白之一, NTM 培养滤液中多不存在此分泌蛋白, 由此可以进行初步菌种鉴定。已有多种相关商业检测试剂上市, 多采用免疫层析法检测培养滤液中 MPT4 抗原是否存在, 具有操作简单、用时短等优点^[14-15]。已获得的诊断效率数据显示, 就初步鉴定 MTB 与 NTM 而言, 此技术具有很高的敏感度(多数报道超过 97%)和特异度(多数报道超过 97%)。

应用 MPT64 抗原检测法时应注意以下情况: (1) 本技术用于检测分枝杆菌在生长过程中是否分泌 MPT64 抗原, 因此需要首先获得阳性培养物; (2) 当 MTC 编码 MPT64 抗原的基因发生突变时, 会出现假阴性结果, 这种情况的发生率多为 0% ~ 3%; (3) 有些 *M. bovis* BCG 株(如巴斯德株、哥本哈根株等)缺乏分泌相应抗原的能力, 检测呈阴性结果; (4) 检测敏感度与 MPT64 抗原的分泌量有关, 有些

情况下获得阴性结果的标本延长培养时间后可获得阳性结果;(5)个别 NTM 菌种,如海分枝杆菌和浅黄分枝杆菌可产生微量 MPT64 抗原,因此检测呈弱阳性结果;(6)当 MTC 与 NTM 共同生长时,将报告阳性结果,因此无法反映 NTM 的存在。

3. 核酸扩增试验:即通常所说的聚合酶链反应(PCR)技术。目前已经有多款用于结核病诊断的 PCR 试剂盒上市,其扩增的靶序列往往是 MTC 中特异性的 DNA 序列,如 IS6110、MPT64、ESAT-6 及 CFP-10 等。将 PCR 技术与涂片和培养结合可用于 NTM 的初步筛查。对于涂片阳性或是培养阳性的标本,平行的 PCR 扩增获得阳性结果提示样品中存在 MTC 菌,反之,当 PCR 为阴性结果时,应考虑存在 NTM 的可能,但需要进一步核实。

应用 PCR 技术结合涂片或培养筛查 NTM 时应注意以下情况:(1)多种因素可以影响 PCR 扩增效率,如 DNA 提取效率、扩增抑制物的存在等,导致假阴性结果;(2)扩增靶序列在少量 MTC 菌株中天然缺失,如少量 MTC 菌株 IS6110 序列的拷贝数为零^[16],这种情况可能引起误判。

(二)菌种鉴定方法

虽然目前菌种鉴定水平已能够满足临床的主要需求,但持续提高菌种鉴定水平有利于进一步提高临床诊疗水平,如将脓肿分枝杆菌进一步划分后发现,与阿奇霉素相比脓肿分枝杆菌亚种更易于发生克拉霉素耐药,而马赛分枝杆菌对 2 种药物的耐药性无差别,由此可解释临床含克拉霉素的方案对马赛分枝杆菌感染患者的疗效优于对脓肿分枝杆菌亚种感染患者的现象^[17]。依据鉴定的原理,目前 NTM 菌种鉴定主要包括 2 大类方法:比较同源基因或序列差异的分子诊断技术和分析细菌菌体组成成分差异的鉴定技术。

1. 分子诊断技术:(1)直接的同源基因或序列比较方法:通过分析同源 DNA 序列组成差异鉴定细菌至种水平,是目前菌种鉴定的“金标准”。可用于菌种鉴定的 DNA 序列既要求在不同的菌种间具有较高的序列保守性,实现应用通用引物对不同菌种目标序列的扩增,又要求不同菌种的同源序列具有一定水平的差异,以实现鉴别区分的目的。目前最常用的同源序列有 16S RNA 编码基因(16S DNA)、16S-23S rRNA 基因间区(internal transcribed spacer, ITS)、RNA 聚合酶的 β -亚基(RNA polymerase subunit, rpoB)和热休克蛋白 65(hot shock protein 65, hsp65)的编码基因,仅就鉴别能力来看, hsp65

优于 rpoB 和 ITS,而 16S DNA 的鉴别能力最低^[18-19]。应用单一的 DNA 同源序列进行菌种鉴定至少在以下几方面存在不足:①单一的 DNA 同源序列分辨力不足,一些亲缘关系相近的分枝杆菌无法被准确鉴别,如 16S DNA 在分枝杆菌属不同菌种间序列相似性为 94.3%~100%,单靠这一序列无法准确区分具有临床价值的堪萨斯分枝杆菌和胃分枝杆菌、海分枝杆菌和溃疡分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌和苏尔加分枝杆菌等。②由于针对每个单一序列的公用数据库都可能存在信息不全,或是由于公用数据库在上传 DNA 序列时缺乏质量控制等情况,有引起错误鉴定的可能。③一些新的菌种或亚种的鉴定往往是在联合应用了更多同源序列的情况下被发现,如联合 16s DNA 和 ITS 鉴定为脓肿分枝杆菌的菌群,在结合使用 hsp65 和 rpoB 基因后,进一步分为脓肿分枝杆菌亚种、*M. bolletii* 亚种和马赛分枝杆菌。随着分子标识的增多,未来分枝杆菌菌种鉴定工作将更加细致。应用同源序列比较进行菌种鉴定的建议:①16S DNA 鉴别能力虽然相对较低,但由于目前其相关数据库最为完整,因此推荐常规使用。②ITS、hsp65 和 rpoB 基因鉴别能力相对较高,建议至少选择其中之一与 16S DNA 平行使用,以提高菌种鉴定的分辨能力。③在序列比较过程中对于种内序列差异较大的情况,应增加分子标识的检测数量,以期提高分辨率、发现新的种或亚种。(2)间接的同源基因或序列比较方法:目前已经商业化的试剂盒通过设计针对特定同源基因或序列(如 16s DNA、ITS 等)特定的单核苷酸多态性位点的探针,并将探针标记在固相的基质上(如纤维素膜、芯片等),通过探针与待检测序列的结合情况来间接判断 DNA 序列的组成,从而达到鉴别菌种的目的^[20-21]。通常情况下,对单核苷酸多态性位点的选择主要考虑能够将临床最常见的 NTM 鉴别出来的位点,因此,用于菌种鉴定的商业试剂盒能够解决主要的临床需求,但对于临床较为少见的菌种或是当进一步区分亚种对临床有指导意义时,仍需借助其他方法进行鉴定。本方法虽然鉴别能力较直接的基因序列分析弱,但简化了操作,并且具备鉴定临床常见 NTM 的能力,因此具有临床应用价值。应用商业化的分子菌种鉴定试剂盒的注意事项:①目前商业化的菌种鉴定试剂盒仅能鉴别临床最常见 NTM 中的部分菌种,因此对于分离 NTM 菌种较多的地区,建议对无法鉴定的菌种进一步采用其他方法鉴别。②目前的商用试剂盒主要用于分离株的鉴定,由于获得培养

物时间较长,无法及时为临床提供信息;虽然有些试剂盒也可用于涂片阳性临床标本的检测,但当菌量较少时,存在检测失败的风险。

2. 依据细菌结构差异进行菌种鉴定:较为成熟的技术包括应用高效液相色谱技术分析细菌细胞壁的分枝菌酸碳链结构和应用飞行质谱分析多种蛋白成分在菌体中所占的比例。细菌的脂质和蛋白质的组成具有种属特异性,这 2 种方法均已经建立了包含丰富菌种的图谱库用于结果比对,因此具有很高的鉴别能力。但以上 2 种方法均用于临床分离株的鉴定,因此不利于临床的及时诊断。相比而言,分枝菌酸结构分析技术操作复杂、试剂不开放、价格昂贵,而飞行质谱具有操作简单快速、耗材成本低等特点,但二者所需设备昂贵,因此限制了临床应用。

(三) 实验室 NTM 筛查推荐流程

NTM 筛查不仅有助于 NTM 疾病诊断,而且对于避免 NTM 对结核病诊断的干扰有重要意义^[22]。不同实验室应依据本实验室 NTM 的分离率、所掌握的鉴定技术以及投入产出效率等因素确定 NTM 的筛查强度,确定诊断流程(图 1)。

六、NTM 的药敏试验

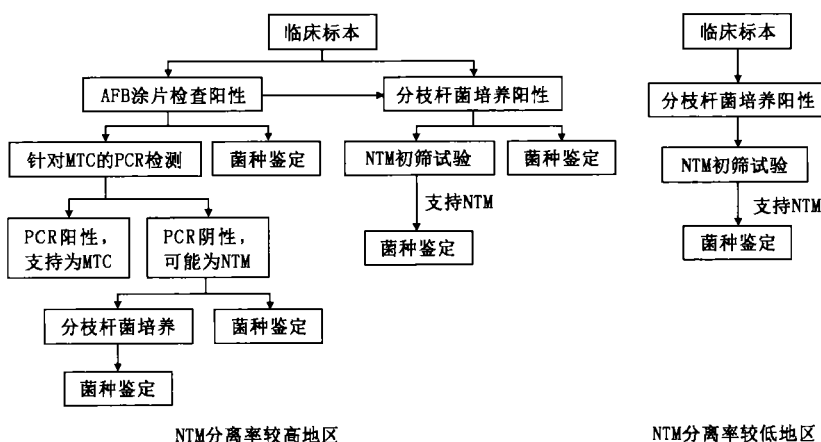
虽然美国临床与实验室标准化研究所(CLSI)对于一些 NTM 菌种有推荐的药敏试验方法和药物临界浓度,但这些方法仍有待临床充分地评价和调整^[23]。开展没有推荐方法的菌种的药敏试验时,常规做法是慢生长分枝杆菌多参照 MTB 选取临界药物浓度,而快生长分枝杆菌多参照普通细菌选取临界药物浓度。但不同种的分枝杆菌的耐药临界浓度可能存在明显差异,因此需要开展更多的临床和基

础研究,以建立针对不同菌种的药敏试验方法。从目前已获得的数据来看,NTM 感染的治疗效果主要取决于菌种,如堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌和溃疡分枝杆菌的疗效较好,而 MAC、脓肿、龟分枝杆菌的治疗疗效较差,表明种属对药物的敏感性至关重要。只有同一菌种不同菌株对药物的敏感性存在分化时,才有必要开展药敏试验。

NTM 药敏试验的注意事项:(1)应在菌种鉴定的基础上开展 NTM 药敏试验。不同 NTM 菌种耐药临界点有较大差别,以克拉霉素为例,MAC 的耐药临界点为 32 mg/L,而快速生长分枝杆菌的耐药临界点则为 8 mg/L,未行菌种鉴定的药敏试验结果有可能误导治疗方案的制定。(2)药敏试验前应先评估 NTM 菌株与疾病的相关性。不建议常规对分离到的与疾病相关性较低的 NTM 进行药敏试验,避免浪费医疗资源。(3)多数 NTM 对药物的体外敏感性与临床疗效间尚未建立起充分的关联,现有数据仅支持 MAC 的疗效与细菌在体外对大环内酯类药物的敏感性有关。(4)在缺乏肯定的体外药敏试验方法前,建议体外药敏试验以梯度浓度的方法检测菌株的耐药程度,并结合患者使用的相应药物在体内的血药浓度来判定其可能的抗菌效果。

七、NTM 耐药的分子诊断

NTM 和 MTC 有相同或类似的药物靶位,但 NTM 对很多抗结核药物天然耐药,表明 NTM 细胞壁通透性、药物外排泵、药物与靶位的低亲和力等其他因素较基因多态性在 NTM 耐药中发挥着更为重要的作用。随着研究的深入,发现某些特定菌种对某些药物耐药的机制与特定的耐药基因有关^[23],如 MAC 耐大环内酯类药物与 23S 核糖体 RNA 基因(rrl)的基因突变高度相关;16S 核糖体 RNA 基因(rrs)突变与脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌对阿米卡星耐药相关;rpoB 基因突变与堪萨斯对利福平耐药相关。有限的研究结果提示,一些已知基因的单核苷酸多态性可能与耐药有关,但现有的数据仅报道了个别药物中较低比例的耐药菌株可能与某一基因的序列多态性有关,因此,未来耐药分子机制方面亟待更深入的研究,才有助于未来应用分子手段尽快发现耐药



NTM分离率较高地区

NTM分离率较低地区

注:AFB:抗酸杆菌;MTC:结核分枝杆菌复合群

图 1 非结核分枝杆菌(NTM)实验室筛查的推荐流程

菌株^[24]。

八、NTM 的临床相关性

由于 NTM 广泛分布于环境之中,因此从临床样本中分离出 NTM 并不一定提示 NTM 病,必须排除样本污染和细菌定植的可能。美国胸科协会发布的 NTM 肺病诊断标准明确指出,此诊断标准仅适用于鸟分枝杆菌复合群、脓肿分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌等常见致病的 NTM,并不适用偶然分枝杆菌和蟾蜍分枝杆菌等较少致病的 NTM^[25]。对来自临床标本的 NTM 临床分离株,细菌与疾病的相关性至少应该考虑以下因素。

1. 细菌类型:文献报道临床相关性较高的 NTM 包括玛尔摩分枝杆菌(95%)、苏尔加分枝杆菌(76%)、MAC(56%)、脓肿分枝杆菌(35%)和龟分枝杆菌(31%),而经常分离到的偶然分枝杆菌、戈登分枝杆菌和土分枝杆菌临床相关性较差(1%~3%)^[26-28]。美国第一次 NTM 流行病学调查报告发现:分离出海分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌的患者诊断为 NTM 病的比例最高,其次为苏尔加分枝杆菌、鸟分枝杆菌复合群和龟-脓肿分枝杆菌,而戈登分枝杆菌和土分枝杆菌则不致病^[5]。国外随后的报道也进一步显示,临床标本分离出戈登分枝杆菌和土分枝杆菌多由于标本被 NTM 污染。

2. 分离出细菌的部位:从无菌部位分离出的 NTM 往往意味着致病,但从非无菌部位如痰和支气管灌洗液中分离的 NTM 要排除标本污染或呼吸道定植的可能^[29]。以偶然分枝杆菌为例,如果血培养发现偶然分枝杆菌往往诊断为播散性偶然分枝杆菌病,但痰标本分离出偶然分枝杆菌多为呼吸道定植或标本污染^[30]。由于绝大多数 NTM 菌株由痰标本分离获得,因此需审慎地分析其临床意义。

3. 地域:在欧洲和加拿大蟾蜍分枝杆菌常致病,但在美国蟾蜍分枝杆菌很少致病。在荷兰胞内分枝杆菌很少致病而鸟分枝杆菌常致病,但在美国德克萨斯胞内分枝杆菌常致病而鸟分枝杆菌很少致病。因此,有必要开展基于本地区的 NTM 临床相关性研究。分析本地区不同种 NTM 临床相关性的意义:(1)对于既往研究中发现的与临床高度相关的 NTM,当患者第一次分离出这种细菌时提示较大的感染可能;(2)临床相关 NTM 菌谱有明显的地区差异,这些结果相对实验室 NTM 分离情况更加真实地反映了该地区 NTM 感染情况;(3)通过 NTM 临床相关性的研究可发现一些 NTM 疾病相关的人口学、合并疾病和影像学特征,为临床诊断各种 NTM 感染

性疾病提供诊断依据。

九、不同标本类型分离到的 NTM 菌种情况

NTM 可引起身体各部位的疾病,但以肺部感染最为常见,约占 NTM 感染的 90%,其他相对较常见的受累部位包括淋巴结、皮肤软组织、骨以及全身播散性病变,但也有中枢神经系统、角膜和耳部感染的个案报道^[31]。不同类型的临床标本虽然都有可能分离获得 NTM,但以痰、支气管肺泡灌洗液、肺活检组织获得 NTM 培养阳性的可能性最大。肺部 NTM 感染最常见的菌种包括 MAC、脓肿分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌和蟾蜍分枝杆菌。NTM 引起的肺外感染以淋巴结炎最为常见,尤其是 6 个月至 2 岁的儿童,最常见的致病菌为 MAC,其次为瘰疬分枝杆菌和玛尔摩分枝杆菌;NTM 引起的骨关节病变较为罕见,且 MAC、苏尔加、偶然、蟾蜍、海等分枝杆菌可能较为常见。皮肤软组织的 NTM 感染常与特定人群有关,感染发生前患者往往经历过外伤、手术或皮肤美容护理,其中水产业人员易于发生海分枝杆菌感染,龟分枝杆菌或偶然分枝杆菌引起的伤口感染时见报道,而溃疡分枝杆菌和脓肿分枝杆菌也可见于皮肤感染。侵犯回肠的克隆病的病因目前已认定是副结核分枝杆菌引起的感染。在艾滋病患者中,由 MAC,尤其是其中的鸟分枝杆菌引起的感染很常见,在播散性感染者中尤以鸟分枝杆菌感染最为常见,而堪萨斯分枝杆菌和其他分枝杆菌感染的报道也逐渐增多。

十、结语

随着我国结核病疫情逐步得到控制,可以预见我国的 NTM 感染问题将越来越突出。NTM 无论是实验室诊断还是临床治疗还存在诸多问题和困难,需要实验室人员和临床医生给予持续关注。

编写组专家(排名不分先后):许绍发、张宗德、李亮、马珂、端木宏谨、傅瑜、黄海荣、唐神结、段鸿飞、姜广路(首都医科大学附属北京胸科医院);屠德华、王甦民(北京结核病控制研究所);王国治(中国药品生物制品检定所);赵雁林、万康林(中国疾病预防控制中心);申阿东(首都医科大学附属北京儿童医院);吴雪琼(解放军第三〇九医院);陈晋(同济大学附属上海市肺科医院);谭耀驹(广州市胸科医院);李辉(河南省疾病预防控制中心);李文慧(中华医学会《中华结核和呼吸杂志》编辑部)

参 考 文 献

- [1] McGrath EE, Anderson PB. Increased prevalence of nontuberculous mycobacteria infection [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9581):28. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61044-7.
- [2] Lai CC, Tan CK, Chou CH, et al. Increasing incidence of

- nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000 - 2008 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16 (6): 294-296. DOI: 10.3201/eid1602.090675.
- [3] 马琦,朱莉贞,潘毓莹. 结核病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:314-339.
- [4] Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease; a systematic review [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18 (11): 1370-1377. DOI:10.5588/ijtld.14.0120.
- [5] O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1987, 135(5):1007-1014. DOI:10.1164/arrd.1987.135.5.1007.
- [6] Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998 - 2010 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19 (11): 1889-1891. DOI:10.3201/eid1911.130737.
- [7] Jing H, Wang H, Wang Y, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria infection, China, 2004-2009 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18 (3): 527-528. DOI:10.3201/eid1803.110175.
- [8] Shao Y, Chen C, Song H, et al. The epidemiology and geographic distribution of nontuberculous mycobacteria clinical isolates from sputum samples in the eastern region of China [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9 (3): e0003623. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003623.
- [9] Wu J, Zhang Y, Li J, et al. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China; results from a population-based study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e109736. DOI:10.1371/journal.pone.0109736.
- [10] 黄明翔,王康林,陈力舟,等. 福建省临床分离 MTM 非结核分枝杆菌菌种分布研究 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2014, 30 (12): 1227-1230. DOI:10.3969/cjz. j. issn.
- [11] Wang X, Li H, Jiang G, et al. Prevalence and drug resistance of nontuberculous mycobacteria, Northern China, 2008 - 2011 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (7): 1252-1253. DOI: 10.3201/eid2007.131801.
- [12] Simons S, VanIngen J, Hsueh P, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17 (3): 343-349. DOI: 10.3201/eid1703.100604.
- [13] Edwards, LB, Acquaviva FA, Livesay VT, et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, purified protein derivative-B, and histoplasmin in the United States [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1969, 99 (Suppl): 1-132.
- [14] Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, et al. Comparative evaluation of three immunochromatographic identification tests for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 54. DOI:10.1186/1471-2334-14-54.
- [15] Yu M, Chen H, Wu M, et al. Evaluation of the rapid MGIT TBc identification test for culture confirmation of mycobacterium tuberculosis complex strain detection [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49 (3): 802-807. DOI:10.1128/JCM.02243-10.
- [16] Lok KH, Benjamin WH Jr, Kimerling ME, et al. Molecular differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* strains without IS6110 insertions [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8 (11): 1310-1313. DOI:10.3201/eid0811.020291.
- [17] Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (9): 917-925. DOI:10.1164/rccm.201111-2005OC.
- [18] Ninet B, Monod M, Emler S, et al. Two different 16S rRNA genes in a mycobacterial strain [J]. *J Clin Microbiol*, 1996, 34 (10): 2531-2536.
- [19] Kim BJ, Lee SH, Lyu MA, et al. Identification of mycobacterial species by comparative sequence analysis of the RNA polymerase gene (*rpoB*) [J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37 (6): 1714-1720.
- [20] Singh AK, Maurya AK, Umrao J, et al. Role of Geno Type® *Mycobacterium* Common *Mycobacteria*/Additional Species Assay for Rapid Differentiation Between *Mycobacterium tuberculosis* Complex and Different Species of Non-Tuberculous *Mycobacteria* [J]. *J Lab Physicians*, 2013, 5 (2): 83-89. DOI:10.4103/0974-2727.119847.
- [21] Zhu L, Jiang G, Wang S, et al. Biochip system for rapid and accurate identification of mycobacteria species from isolates and sputum [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48 (10): 3654-3660. DOI: 10.1128/JCM.00158-10.
- [22] Maiga M, Siddiqui S, Diallo S, et al. Failure to recognize nontuberculous mycobacteria leads to misdiagnosis of chronic pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e36902. DOI: 10.1371/journal.pone.0036902.
- [23] Van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria [J]. *Drug Resist Update*, 2012, 15 (3): 149-161. DOI:10.1016/j.drug.2012.04.001.
- [24] Wei G, Huang M, Wang G, et al. Antimicrobial susceptibility testing and genotyping of *Mycobacterium avium* isolates of two tertiary tuberculosis designated hospital, China [J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 36: 141-146. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.09.015.
- [25] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (7): 367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- [26] Debrunner M, Salfinger M, Brändli O, et al. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland [J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 15 (2): 330-345.
- [27] Choudhri S, Manfreda J, Wolfe J, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolates in a Canadian tertiary care center [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 21 (1): 128-133.
- [28] Park S, Suh GY, Chung MP, et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens [J]. *Respir Med*, 2008, 102 (3): 437-442. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.10.005.
- [29] Donabella V, Salazar-Schicchi J, Bonk S, et al. Increasing incidence of *Mycobacterium xenopi* at Bellevue hospital: An emerging pathogen or a product of improved laboratory methods? [J]. *Chest*, 2000, 118 (5): 1365-1370. DOI:10.1378/chest.118.5.1365.
- [30] 段鸿飞,王庆枫,王敬,等. 呼吸道快速生长分枝杆菌的检出率与肺部疾病的相关性 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39 (2): 113-116. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 02. 009.
- [31] Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15 (9): 1351-1358. DOI:10.3201/eid1509.081259.

(收稿日期:2015-12-21)

(本文编辑:李文慧)