

非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读

唐神结 (首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 北京 101149)

中图分类号: R563.9 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070 (2016) 03-0021-04

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2016.03.008

近年来, 非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 病呈快速增多趋势, 并已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题^[1]。为应对 NTM 病日趋增多的形势, 提高对 NTM 病的诊断与防治水平, 减少 NTM 对人类生命健康的威胁, 中华医学会结核病学分会在广泛征求国内有关 NTM 病流行病学、基础、临床和预防方面的专家与学者的意见以及参考我国 2000 年“NTM 病诊断与处理指南”^[2]和美国 2007 年“NTM 病诊断、治疗与预防的指南”^[3]的基础上, 于 2012 年撰写了“非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识”^[4]。作为该共识的执笔者, 现就其主要内容进行解读, 供广大同道借鉴和参考, 更欢迎提出宝贵意见。

1 定义

该共识明确了 NTM 病相关的定义, NTM 是指除结核分枝杆菌复合群 (包括结核、牛、非洲和田鼠分枝杆菌) 和麻风分枝杆菌以外的一大类分枝杆菌的总称, NTM 感染是指感染了 NTM 但未发病,

NTM 病是指感染了 NTM 并引起相关组织、脏器的病变^[4]。

2 分类

该共识主要介绍 NTM 最常用的 Runyon 分类法, 该分类法根据该类菌群在试管内生长温度、生长速度、菌落形态及色素产生与光反应的关系等将其分为 4 组, 即光产色菌 (photochromogens)、暗产色菌 (scotochromogens)、不产色菌 (non-photochromogens) 和快速生长分枝杆菌 (rapidly growing mycobacteria, RGM); 并详细介绍各组菌群的特征和常见的菌种^[4]。

3 流行病学

该共识更详尽介绍了世界各国 NTM 病的发病情况和流行趋势^[4]。共识指出, NTM 广泛存在于水、土壤、灰尘等自然环境中, 某些 NTM 如鸟分枝杆菌复合群 (M.avium complex, MAC)、蟾蜍分枝杆菌、偶然分枝杆菌和龟分枝杆菌对消毒剂及重金属的耐受性使其生存于饮水系统中, 其中大部分是腐物寄生菌。NTM 病以潮热地带为多见, 人和某

病理改变可表现为肉芽肿, 见干酪样坏死。由于 NTM 与结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 的菌体成分和抗原有共同性, 但 NTM 的毒力较 MTB 弱, 所以 NTM 病的病理所见与结核病很难鉴别, 区别在于 NTM 病的干酪样坏死较少, 机体组织反应较弱^[2]。细菌学检查及菌种鉴定是 NTM 病确诊的金标准, 痰或支气管肺泡灌洗液、坏死组织及分泌物培养为最常见的检查方法^[3-5]。本例患者支气管镜活检及胸膜活检病理均提示结核, 纤支镜刷检培养 2 次生长出 NTM, 纤支镜刷检及胸水分别培养出鸟分枝杆菌, 最后确诊为侵袭性鸟分枝杆菌病。提示临床上需重视病原学检查和病理检查相结合。NTM 肺病的影像学表现以渗出、空洞、结节为主, 需与肺部真菌感染相鉴别。本例表现为左上叶软组织影及阻塞性炎症, 易与肺癌混淆, 经活检病理排

除肿瘤诊断。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2012, 35 (8) : 572-580.
- [3] 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 Cfit Care Med, 2007, 175(4):367-416.
- [4] 马峙. 浅议非结核分枝杆菌肺病的诊断[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (8) : 564-566.
- [5] Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections [J]. J Thomc Dis, 2014, 6(3):210-220.

(收稿日期: 2016-01-08)

(本文编辑: 杨满)

些动物均可感染。目前还未发现动物传染给人以及人与人之间传播的证据。现在普遍接受的观点是,人可从环境中感染 NTM 而患病,水和土壤是重要的传播途径^[4,5]。

NTM 病的流行病学研究较为困难,某个国家或地区的确切资料和数据难以掌握,因为在大多数国家 NTM 病的报告不是强制的,而鉴别 NTM 感染和疾病也很困难的,不同的研究中 NTM 感染发生率和患病率有着显著的不同。然而,从现有的资料来看,NTM 病的发病率和患病率在一些国家和地区呈增加趋势,甚至可能超过了结核病的发病率和患病率^[4,6,7]。我国尚未有大样本 NTM 病的流行病学调查资料。但从我国历次的结核病流行病学调查资料显示,NTM 分离率由 1979 年的 4.3% 上升至 2000 年的 11.1%,到 2010 年的 21%,基本反映了我国的 NTM 病呈明显上升的态势^[8]。

4 病理变化

该共识指出,NTM 与结核分枝杆菌在菌体成分和抗原上多具共同性,但其毒力较结核分枝杆菌为弱^[4]。NTM 病的病理所见与结核病很难鉴别,但干酪样坏死较少,机体组织反应较弱。NTM 肺病的病理组织所见一般包括以淋巴细胞、巨噬细胞浸润和干酪样坏死为主的渗出性反应,以类上皮细胞、朗格汉斯细胞性肉芽肿形成为主的增殖性反应,浸润相关细胞消退伴有肉芽肿相关细胞萎缩,胶原纤维增生为主的硬化性反应等三种病理组织变化。

5 实验室检查

该共识详细介绍了几种常见的 NTM 分离培养和菌种鉴定方法^[4],包括传统方法如液体和固体培养基培养、高效液相色谱法 (high-performance liquid chromatography, HPLC)、吡啶酯标记的 DNA 探针测定法、聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术或多重 PCR 法、PCR-限制性片段长度多态性分析法 (PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 或称 PCR-限制性核酸内切酶分析 (PCR-restriction endonuclease analysis, PRA)、DNA 测序技术、反向杂交 DNA 扩增技术等^[9-11]。

该共识建议,由于 NTM 大多对常见的抗结核药物耐药,一旦确定为 NTM,则不一定需要做常规的抗结核药物敏感性试验^[4]。对于未经治疗的 MAC 分离株,推荐仅进行克拉霉素敏感性试验。对未经治疗的堪萨斯分枝杆菌分离菌只做利福平药敏试验。对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌分离菌应进行多种

药物药敏试验,包括利福布汀、乙胺丁醇、异烟肼、克拉霉素、喹诺酮类、阿米卡星和磺胺类药物。海分枝杆菌分离株不要求常规做药敏试验,除非经过治疗失败者。对于快速生长分枝杆菌(偶然分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和龟分枝杆菌)常规药敏试验应包括阿米卡星、伊米配能(只限偶然分枝杆菌)、多西环素、氟喹诺酮类药物、磺胺类药物或复方磺胺甲噁唑、头孢西汀、克拉霉素、利奈唑胺和妥布霉素(只限龟分枝杆菌)。

6 临床表现

该共识指出,NTM 病具有与结核病临床表现相似的全身中毒症状和局部损害表现,主要侵犯肺,在无菌种鉴定结果的情况下,可长期被误诊为结核病^[4]。NTM 病因感染菌种和受累组织不同,其临床表现各异。

6.1 NTM 肺病 NTM 病中以 NTM 肺病最为常见,近年来引起肺部病变的主要菌种有 MAC、脓肿分枝杆菌、偶然分枝杆菌。女性患病率明显高于男性,老年居多,尤其是绝经期妇女最为常见。大多数患者肺部已患有基础病如慢性阻塞性肺病、支气管扩张症、囊性纤维化、肺尘埃沉着症、肺结核病以及肺泡蛋白沉着症等。NTM 肺病临床症状与体征,极似肺结核病,全身中毒症状等较肺结核病为轻。其临床表现差异很大,有的由体检发现,无症状,有的已进展到肺空洞,情况严重。多数发病缓慢,常表现为慢性肺部疾病的恶化;亦可急性起病。可有咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气急、盗汗、低热、乏力、消瘦、萎靡不振等症状^[4]。胸片显示炎性病灶及单发或多发薄壁空洞,纤维硬结灶、球形病变及胸膜渗出相对少见。病变多累及肺上叶尖段和前段。胸部 CT 尤其是高分辨 CT 可清楚显示 NTM 肺病的肺部病灶情况,可表现为结节影、斑片及小斑片样实变影、空洞尤其是薄壁空洞影、支气管扩张影、树芽征、磨玻璃影、线状及纤维条索影、胸膜肥厚粘连等,且通常以多种形态病变混杂存在^[4,12,13]。

6.2 NTM 淋巴结炎 共识指出,NTM 淋巴结病多见于儿童,是儿童最常见的 NTM 病。近年来,NTM 淋巴结病也呈增多趋势。引起 NTM 淋巴结病的主要菌种为:MAC、嗜血分枝杆菌。该病的发生率在一些国家和地区已远远超过结核性淋巴结炎。儿童 NTM 淋巴结病以 1~5 岁最多见,10 岁以上儿童少见,男女之比为 1:1.3~1:2.0。最常累及的部位是上颈部和下颌下淋巴结,耳部、腹股沟、腋下淋巴结

也可受累。单侧累及多见，双侧少见。大多无全身症状及体征，仅有局部淋巴结受累的表现，无或有轻度压痛，可迅速软化、破溃形成慢性窦道^[4]。

6.3 NTM 皮肤病 NTM 可引起皮肤及皮下软组织病变。引起皮肤病变的主要菌种有偶然分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、海分枝杆菌、溃疡分枝杆菌。局部脓肿多由偶然、脓肿、龟分枝杆菌引起，往往发生在针刺伤口或开放性伤口或骨折处，往往迁延不愈。医院内皮肤软组织 NTM 病也常由这 3 种快生长分枝杆菌引起^[4]。

6.4 播散性 NTM 病 播散性 NTM 病是主要见于免疫受损患者的一种新发传染性疾病，最常见于人类免疫缺陷病毒感染的个体^[14]。引起播散性病变的主要菌种有 MAC、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、嗜血分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、戈尔登分枝杆菌。可表现为播散性淋巴结病、骨病、肝病、胃肠道疾病、心内膜炎、心包炎及脑膜炎等。其临床表现多种多样，常与其他感染不易区别，最常见症状为发热（不明原因的，持续性或间歇性），多有进行性体重减轻、夜间盗汗^[4]。

7 诊断

该共识详细介绍了 NTM 病的诊断标准^[4]，主要包括以下几个方面。

7.1 NTM 感染 同时具备以下两项条件者可诊断为 NTM 感染：① NTM 皮肤试验阳性。② 缺乏组织、器官受到 NTM 侵犯的依据。

7.2 疑似 NTM 病 ① 痰抗酸杆菌检查阳性而临床表现与肺结核不相符者。② 痰液显微镜检查发现菌体异常的分枝杆菌。③ 标本中分枝杆菌培养阳性，但其菌落形态和生长情况与结核分枝杆菌复合群有异。④ 接受正规抗结核治疗无效而反复排菌的患者，且肺部病灶以支气管扩张、多发性小结节、薄壁空洞为主。⑤ 经支气管卫生净化处理后痰分枝杆菌不能阴转者。⑥ 有免疫缺陷但已除外肺结核的肺病患者。⑦ 医源性或非医源性软组织损伤或外科术后伤口长期不愈而找不到原因者。具备以上条件之一，即可考虑为疑似 NTM 病。

7.3 NTM 病

7.3.1 NTM 肺病 具有呼吸系统症状和（或）全身性症状，经胸部影像学检查发现空洞性阴影、多灶性支气管扩张以及多发性小结节病变等，已排除其他疾病，在确保标本无外源性污染的前提下，符合以下条件之一者可做出 NTM 肺病的诊断：① 痰 NTM 培养 2 次均为同一致病菌。② 支气管灌洗液

NTM 培养 1 次阳性，阳性度 2+ 以上。③ 经支气管镜或其他途径肺活组织检查（活检），发现分枝杆菌病组织病理学特征性改变（肉芽肿性炎症或抗酸染色阳性），并且 NTM 培养阳性。④ 活检发现分枝杆菌病组织病理学特征性改变（肉芽肿性炎症或抗酸染色阳性），并且 1 次或 1 次以上的痰标本和支气管冲洗液标本中 NTM 培养阳性。

7.3.2 肺外 NTM 病 具有局部和（或）全身性症状，经相关检查发现有肺外组织、器官病变，已排除其他疾病，在确保标本无外源性污染的前提下，病变部位组织 NTM 培养阳性，即可做出肺外 NTM 病的诊断。

7.3.3 播散性 NTM 病 具有相关的临床症状，经相关检查发现有肺或肺外组织与器官病变，血培养 NTM 阳性，和（或）骨髓、肝、胸内或腹内淋巴结穿刺物培养 NTM 培养阳性。

8 治疗

由于大多数 NTM 对常用的抗分枝杆菌药物耐药，因此，NTM 病的治疗较为困难，且疗效大多不理想^[15]。共识指出，考虑到其临床治疗效果多不确切以及治疗所需要的费用和引起的不良反应，临床医生在决定是否治疗时应综合判断。共识建议，对于症状较轻微、胸部影像学表现病灶较为局限，经过动态随访变化不明显且药敏结果显示为高度耐药的 NTM 肺病患者，可不给予抗分枝杆菌治疗^[4]。该共识添加并明确了 NTM 病的治疗原则^[4]，包括：

① 由于 NTM 的耐药模式可因菌种不同而有所差异，所以治疗前的药物敏感试验仍是十分重要的。② 尽管药敏试验结果与临床效果相关性目前尚难以确定，但制定 NTM 病化疗方案时仍应尽可能根据药敏结果和用药史，选择 5~6 种药联合治疗，强化期共 6~12 个月，巩固期 12~18 个月，在细菌培养转阴后继续治疗至少 12 个月。③ 不同的 NTM 病，用药的种类和疗程可有所不同。④ 不建议对疑似 NTM 肺病进行试验性治疗。⑤ NTM 肺病外科手术治疗应谨慎采用。

该共识添加并详细介绍 10 类抗分枝杆菌药物，包括新型大环内酯类药物、利福霉素类药物、乙胺丁醇、氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类药物、头孢西丁、四环素类、磺胺类、碳青霉烯类、恶唑烷酮类药物等^[4]。该共识还详尽介绍了 8 种常见缓慢生长和 3 种快速生长 NTM 病的治疗，治疗方案具体、可操作性和实用性强^[4]，以供读者借鉴和参考。

9 预防

该共识指出, 预防 NTM 引发的院内感染关键要抓好医院用水和医疗器械的消毒工作^[4]。消毒液的配制必须严格按照要求进行, 规范操作。外科手术时应注意: ①在手术室不使用自来水或自来水来源的冰块, 特别是心脏外科或扩大的乳房成形术。②不用自来水冲洗或污染开放伤口。③门诊设备行整形外科手术, 例如抽脂或扩大的乳房成形术, 必须认真遵循推荐的无菌指南。对于艾滋病患者, 可以考虑预防性使用抗生素, 以减少发生播散性 MAC 病的概率。所有 CD₄⁺T 细胞 < 50 个/μl 的患者均需进行预防性治疗, 尤其是有机会感染病史的患者, 推荐预防方案为: 阿奇霉素 1200mg, 1 次/周, 次选药物为克拉霉素 (1000mg/d), 若患者不能耐受大环内酯类药物时可选用利福布汀 (300mg/d)^[4]。

共识建议^[4], 应密切关注城市饮用水中 NTM 污染问题, 严格饮用水的消毒与卫生, 预防 NTM 从环境传播到人。在做好预防工作的同时, 还要注意加强 NTM 的检测工作。各省级结核病专科医院应具备检测 NTM 的条件, 做好 NTM 菌种的鉴定工作, 并逐渐推广, 使 NTM 能及时检出, 并能开展各种 NTM 致病菌种的药敏试验, 以提高对 NTM 病的诊治水平。

参考文献:

- [1] Reves R, Schluger NW. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections 2013 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8):894-898.
- [2] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌诊断与处理指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23 (11): 650-653.
- [3] 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(4):367-416.
- [4] 中华医学会结核病学分会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员

会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (8): 572-580.

- [5] Maekawa K, Ito Y, Hirai T, et al. Environmental risk factors for pulmonary mycobacterium avium-intracellulare complex disease [J]. *Chest*, 2011, 140(3):723-729.
 - [6] Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine* [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(1):87-94.
 - [7] Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(12):124-129.
 - [8] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011. 15-18.
 - [9] 唐神结, 肖和平. 非结核分枝杆菌病的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(7):527-531.
 - [10] Saifi M, Jabbarzadeh E, Bahrmand AR, et al. HSP65-PRA identification of non-tuberculosis mycobacteria from 4892 samples suspicious for mycobacterial infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(8):723-728.
 - [11] Singh AK, Maurya AK, Umrao J, et al. Role of genoType 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.
 - [12] 姚岚, 郝晓晖, 唐神结, 等. 非结核分枝杆菌肺病144例的影像学特点分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (8): 615-616.
 - [13] 戴洁, 史景云, 梁莉, 等. 非结核分枝杆菌肺病的CT表现: 与继发性肺结核CT表现比较[J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36 (8): 706-709.
 - [14] Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts [J]. *Clin Chest Med*, 2015, 36(1):91-99.
 - [15] 唐神结, 朱友生, 张青. 非结核分枝杆菌肺病治疗面临的难点与困惑[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (8): 566-568.
- (收稿日期: 2016-01-08)
(本文编辑: 杨满)