

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20195040

· 论 著 ·

海南地区疑似肺结核患者非结核分枝杆菌感染特征

钟业腾¹, 林明冠¹, 林 翀¹, 陈灼霖¹, 郑文鑫², 裴 华¹

(海南医学院第二附属医院 1. 检验科; 2. 放射科, 海南 海口 570311)

[摘要] **目的** 了解海南地区疑似肺结核患者非结核分枝杆菌(NTM)的菌种分布、耐药性及临床感染特征。**方法** 收集 2015 年 1 月—2018 年 8 月海南省某院疑似肺结核患者痰、肺泡灌洗液等呼吸道标本进行培养、菌种鉴定, 对 NTM 感染情况、药敏结果, 以及 NTM 肺部感染患者临床资料进行分析。**结果** 共有 833 份疑似肺结核患者阳性呼吸道标本, 其中 126 份初步鉴定为 NTM, 经菌种鉴定, 检出结核分枝杆菌 3 株, 检出非分枝杆菌属细菌 3 株, 检出的 4 株 NTM 无法鉴定至种, 最终 116 份标本中检出 NTM 118 株。109 例为单一 NTM 感染, 7 例为混合感染。有 8 种 NTM 菌种类型, 主要以龟/脓肿分枝杆菌(41.5%)和胞内分枝杆菌(37.3%)为主。8 种 NTM 菌种对 8 种一、二线抗结核药物呈不同程度的耐药, 总耐药率最高的为异烟肼(96.6%), 对 8 种抗结核药物全部耐药的比率高达 32.2%。NTM 肺部感染患者中男性少于女性, 主要好发于中老年人, 患者主要以海南沿海地区为主。NTM 肺部感染患者主要临床表现为咳嗽咳痰、胸闷气促、血痰或咯血、食欲减退及体重下降, 基础疾病既往有结核病史、支气管扩张、肺部感染及咯血, 影像学表现为继发型肺结核、肺部空洞、胸膜肥厚、支气管扩张伴有肺气肿及肺部感染。**结论** 海南地区 NTM 肺部感染主要是以龟/脓肿分枝杆菌和胞内分枝杆菌为主, NTM 对常用的抗结核药物均具有较高的耐药性, NTM 肺部感染与肺结核应依据病原学检查进行鉴别。

[关键词] 非结核分枝杆菌; 菌种鉴定; 耐药性; 临床特征

[中图分类号] R378.91

Characteristics of non-tuberculous Mycobacterial infection in suspected tuberculosis patients in Hainan area

ZHONG Ye-teng¹, LIN Ming-guan¹, LIN Chong¹, CHEN Zhuo-lin¹, ZHENG Wen-xin², PEI Hua¹ (1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

[Abstract] **Objective** To understand the species distribution, antimicrobial resistance and clinical infection characteristics of non-tuberculous Mycobacteria (NTM) from suspected tuberculosis patients in Hainan area. **Methods** Sputum, alveolar lavage fluid and other respiratory tract specimens of suspected tuberculosis patients in a hospital of Hainan Province between January 2015 and August 2018 were collected, cultured and performed bacterial identification, NTM infection, antimicrobial susceptibility testing result and clinical data of patients with NTM pulmonary infection were analyzed. **Results** A total of 833 positive respiratory tract specimens were isolated from suspected tuberculosis patients, 126 of which were initially identified as NTM, identification of species showed that 3 strains were *Mycobacterium tuberculosis*, 3 were non-*Mycobacterium*, 4 were unable to be identified to species, among the other 116 specimens, 118 strains of NTM were isolated. 109 cases were single NTM infection and 7 cases were mixed infection. There are 8 species of NTM, mainly *Mycobacterium chelonae*/*Mycobacterium abscessus* (41.5%) and *Mycobacterium intracellulare* (37.3%). Eight NTM strains showed different degrees of resistance to 8 first- and second-line anti-tuberculosis drugs, the highest overall resistance rate was to isoniazid (96.6%), resistance rate

[收稿日期] 2019-01-14

[基金项目] 国家自然科学基金(81860002)

[作者简介] 钟业腾(1984-),男(汉族),海南省文昌市人,主管技师,主要从事临床微生物学研究。

[通信作者] 裴华 E-mail: phzmb61@aliyun.com

to all 8 anti-tuberculosis drugs was as high as 32.2%. Incidence of NTM pulmonary infection in males was less than females, mainly in middle-aged and elderly people in Hainan coastal areas. The main clinical manifestations of patients with NTM pulmonary infection were cough and expectoration, chest tightness and shortness of breath, blood sputum or hemoptysis, loss of appetite and weight loss, underlying diseases included previous history of tuberculosis, bronchiectasis, pulmonary infection and hemoptysis, imaging manifestations showed secondary pulmonary tuberculosis, pulmonary cavity, pleural hypertrophy, bronchiectasis with emphysema and pulmonary infection.

Conclusion NTM pulmonary infection in Hainan area is mainly caused by *Mycobacterium chelonae*/*Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium intracellulare*, NTM is highly resistant to commonly used anti-tuberculosis drugs, NTM pulmonary infection and tuberculosis should be differentiated according to etiological examination.

[Key words] non-tuberculous Mycobacteria; strain identification; drug resistance; clinical characteristic

非结核分枝杆菌(non-tuberculous Mycobacteria, NTM)是除了结核分枝杆菌复合群(包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、田鼠分枝杆菌、非洲分枝杆菌)与麻风分枝杆菌外的一类抗酸染色阳性分枝杆菌的统称,大部分为非致病菌^[1-2],至今已发现 170 余种,同时不断发现新的菌种,广泛存在于自然环境中。根据 NTM 的生长速度,可划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)两种类型。NTM 可以侵袭肺部、皮肤及骨髓等部位,其中最常见的是侵袭肺部引起肺部感染^[3],NTM 肺部感染好发于有基础肺部疾病的患者^[4],其与肺结核在临床上难以单纯地依靠临床症状及影像学表现等特征加以鉴别,当患者痰抗酸杆菌涂片为阳性,而未进行分枝杆菌培养及鉴定,且又具有肺结核临床相关症状及影像学表现时,临床上极易误诊为结核病^[5-7],但 NTM 感染与结核病的治疗方案明显不同,这给临床诊疗及防控带来极大的挑战。因此,NTM 已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题,引起了社会广泛关注^[8-9]。近年来,国内外部分地区相继报道了当地的 NTM 分离率、菌种构成分布及耐药性等情况,不同国家和地区存在差异^[10-11]。海南地区地处亚热带沿海区,有独特地理环境,但是海南地区有关 NTM 菌种分布、耐药性及临床特点等研究鲜见。为了解海南地区疑似肺结核患者的 NTM 菌种分布、耐药性及临床特点等情况,本研究通过收集海南医学院第二附属医院(即海南省结核病医院,是海南省耐多药结核病唯一诊疗医院)疑似肺结核患者的痰、肺泡灌洗液等呼吸道标本进行分离培养鉴定及药敏分析,以此了解 NTM 菌株的构成分布及耐药等情况,同时对 NTM 肺部感染患者的临床资料进行分析,为本地区 NTM 肺部感染的预防及诊治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料收集 收集 2015 年 1 月—2018 年 8 月于海南医学院第二附属医院就诊的疑似肺结核患者痰、肺泡灌洗液等呼吸道标本 NTM 分离情况及临床资料。同一患者多次培养的 NTM,只记录研究期间第一次培养检出的菌株。因临床资料不全,无法鉴定菌种或无药敏结果的疑似肺结核患者不纳入研究。依据国家卫生和计划生育委员会颁发的《肺结核诊断》(WS 288—2017)判断疑似肺结核病例^[12]。

1.2 仪器与试剂 仪器:洗干仪、杂交仪、核酸快速提取仪和微阵列芯片扫描仪为北京博奥公司生产,基因扩增仪为杭州博日科技有限公司生产,BSC-1600 II B2 型生物安全柜为苏州安泰公司生产,恒温培养箱为上海博迅公司生产。试剂:酸性、药敏及鉴定罗氏培养基和抗酸杆菌染色液为珠海贝索公司生产,分枝杆菌菌种鉴定试剂盒及耐药基因检测试剂盒为北京博奥公司生产。

1.3 试验方法

1.3.1 抗酸杆菌涂片、分枝杆菌培养及菌型鉴定 严格按照《结核病实验室检验规程》^[13]操作要求,分别采用萋尼染色法(冷染)进行涂片并镜检,改良罗氏培养法对疑似肺结核患者痰、肺泡灌洗液等呼吸道标本进行分离培养,利用 PNB 及 TCH 鉴定培养基进行初步区分结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)和 NTM。

1.3.2 NTM 菌种鉴定 采用基因芯片法对结核分枝杆菌复合群、胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、鸟分枝杆菌、戈登分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、偶然分枝杆菌、土分枝杆菌、浅黄分枝杆菌、龟/脓肿分枝杆菌、草分枝杆菌、不产色分枝杆菌、金色分枝杆菌、海/溃疡分枝杆菌、苏尔加/玛尔摩分枝杆菌、耻垢分枝杆菌和蟾蜍分枝杆菌等临床上常见 17 种分枝杆菌菌种

进行鉴定。其检测原理是采用固化于支持物表面的 DNA 探针与标记的标本进行杂交,通过检测杂交信号可快速、高通量地检测标本中的核酸,从而鉴定出 NTM 菌种类型。标准菌株为由国家疾病控制与预防中心(CDC)结核病参比实验室提供的 H37Rv 标准敏感株。

1.3.3 药敏试验 采用比例法药敏试验对分离菌株进行 8 种常用抗结核药物的敏感试验,药敏培养基药物浓度分别为异烟肼(INH)0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、利福平(RFP)40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、链霉素(SM)4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、乙胺丁醇(EMB)2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、卡那霉素(KM)30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、氧氟沙星(OFX)2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、丙硫异烟胺(PTH)40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和卷曲霉素(CPM)40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

1.3.4 质量控制 根据质量控制要求^[13],痰标本分枝杆菌分离培养的涂阳培阴率(涂阳培阴率 = 培养阴性的标本数/涂片阳性的标本数 $\times 100\%$)应 $< 10\%$,污染率(污染率 = 污染的培养管数量/培养管总数 $\times 100\%$)应 $< 5\%$ 。比例法药敏试验的高稀释度菌液在对照培养基上生长的菌落数少于 20 个菌落,应重复试验。每年参加国家抗结核药敏试验熟练度考核及结核病分子诊断技术能力验证。

2 结果

2.1 分离培养及菌种分类情况 2015 年 1 月—2018 年 8 月临床共收集 2 965 份痰或肺泡灌洗液等呼吸道标本进行分枝杆菌分离培养,培养阳性率为 35.0%(1 038/2 965),其中涂阳培阴率为 9.6%(66/689),污染率为 4.3%(255/5 930),符合痰培养质量控制要求。经 PNB 及 TCH 鉴定,862 份标本检出 MTB,占 83.0%;182 份标本检出 NTM,占 17.5%;其中有 6 份标本同时检出 MTB 和 NTM。剔除重复病例和菌株,在筛选出的 833 份培养阳性标本中,712 份标本检出 MTB,占 85.5%;126 份标本检出 NTM,占 15.1%;其中有 5 份标本同时培养出 MTB 和 NTM。126 份初步鉴定为 NTM 的标本,最终经菌种鉴定发现 MTB 占 2.4%(3 株),非分枝杆菌属细菌(1 株仁川冢村氏菌,2 株支气管戈登氏菌)占 2.4%。最终鉴定共有 120 份标本检出 NTM。

2.2 NTM 感染类型分布 120 份经菌种鉴定为 NTM 的标本中,无法鉴定至种 NTM 占 3.3%

(4 株),最终 116 份标本中检出 118 株 NTM。单一 NTM 感染 109 例,占 94.0%。其中快生长型分枝杆菌感染占 45.9%(50 例),主要是以龟/脓分枝杆菌感染为主,占 43.1%(47 例);慢生长型分枝杆菌感染占 54.1%(59 例),主要是以胞内分枝杆菌感染为主,占 37.6%(41 例)。7 例患者(6.0%)标本中检出两种分枝杆菌,分为鸟分枝杆菌 + 胞内分枝杆菌、MTB + 龟/脓分枝杆菌、MTB + 胞内分枝杆菌、MTB + 戈登分枝杆菌、MTB + 偶然分枝杆菌 5 种混合感染。见表 1。

2.3 NTM 对抗结核药物的耐药情况 118 株 NTM 药敏试验结果显示,8 种 NTM 对 8 种一、二线抗结核药物呈不同程度的耐药,对 8 种药物的总耐药率由高至低依次为:INH 96.6%、SM 92.4%、RFP 90.7%、OFX 90.7%、CPM 89.8%、KM 86.4%、EMB 62.7%、PTH 33.9%。见表 2。耐 6 种及以上抗结核药物的比率高达 86.4%,其中对 8 种药物全部耐药比率达 32.2%,耐 5 种以下仅占 11.0%,快生长型 NTM 中对 8 种药物全部耐药的比率达 69.8%。见表 3。

表 1 NTM 感染类型分布情况

Table 1 Distribution of NTM infection types

感染类型	例数	构成比(%)
单种菌株感染	109	94.0
龟/脓肿分枝杆菌	47	40.5
胞内分枝杆菌	41	35.3
鸟分枝杆菌	11	9.5
偶然分枝杆菌	3	2.6
戈登分枝杆菌	2	1.7
堪萨斯分枝杆菌	2	1.7
蟾蜍分枝杆菌	2	1.7
瘰疬分枝杆菌	1	0.9
混合菌株感染	7	6.0
鸟分枝杆菌 + 胞内分枝杆菌	2	1.7
MTB + 龟/脓分枝杆菌	2	1.7
MTB + 胞内分枝杆菌	1	0.9
MTB + 戈登分枝杆菌	1	0.9
MTB + 偶然分枝杆菌	1	0.9
合计	116	100.00

注:龟/脓肿分枝杆菌与偶然分枝杆菌为快生长型分枝杆菌;检出的其他 6 种 NTM 菌株为慢生长型分枝杆菌

表 2 118 株 NTM 对 8 种抗结核药物的耐药率[% (株)]

Table 2 Resistance of 118 NTM isolates to 8 anti-tuberculosis drugs (% [No. of isolates])

抗结核药物	快生长分枝杆菌			慢生长分枝杆菌						总计 (n = 118)	
	龟/脓肿 分枝杆菌 (n = 49)	偶然 分枝杆菌 (n = 4)	合计 (n = 53)	胞内 分枝杆菌 (n = 44)	鸟分 枝杆菌 (n = 13)	戈登 分枝杆菌 (n = 3)	堪萨斯 分枝杆菌 (n = 2)	蟾蜍 分枝杆菌 (n = 2)	瘰疬 分枝杆菌 (n = 1)		合计 (n = 65)
INH	98.0(48)	100.0(4)	98.1(52)	97.7(43)	100.0(13)	66.7(2)	100.0(2)	50.0(1)	100.0(1)	95.4(62)	96.6(114)
RFP	98.0(48)	100.0(4)	98.1(52)	93.2(41)	76.9(10)	33.3(1)	50.0(1)	50.0(1)	100.0(1)	84.6(55)	90.7(107)
SM	95.9(47)	100.0(4)	96.2(51)	95.5(42)	84.6(11)	66.7(2)	50.0(1)	50.0(1)	100.0(1)	89.2(58)	92.4(109)
EMB	95.9(47)	75.0(3)	94.3(50)	31.8(14)	53.8(7)	33.3(1)	50.0(1)	50.0(1)	0.0(0)	36.9(24)	62.7(74)
OFX	98.0(48)	75.0(3)	96.2(51)	93.2(41)	92.3(12)	33.3(1)	50.0(1)	50.0(1)	0.0(0)	86.1(56)	90.7(107)
KM	93.9(46)	75.0(3)	92.5(49)	86.4(38)	76.9(10)	33.3(1)	100.0(2)	50.0(1)	100.0(1)	81.5(53)	86.4(102)
PTH	77.6(38)	25.0(1)	73.6(39)	2.3(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	1.5(1)	33.9(40)
CPM	98.0(48)	50.0(2)	94.3(50)	93.2(41)	84.6(11)	33.3(1)	50.0(1)	50.0(1)	100.0(1)	86.1(56)	89.8(106)

表 3 118 株 NTM 对抗结核药物的耐药类型分布[% (株)]

Table 3 Resistance types of 118 NTM isolates to anti-tuberculosis drugs(% [No. of isolates])

耐药种类	快生长分枝杆菌			慢生长分枝杆菌						总计 (n = 118)	
	龟/脓肿 分枝杆菌 (n = 49)	偶然 分枝杆菌 (n = 4)	合计 (n = 53)	胞内 分枝杆菌 (n = 44)	鸟分 枝杆菌 (n = 13)	戈登 分枝杆菌 (n = 3)	堪萨斯 分枝杆菌 (n = 2)	蟾蜍 分枝杆菌 (n = 2)	瘰疬 分枝杆菌 (n = 1)		合计 (n = 65)
耐 5 种药以下	2.0(1)	25.0(1)	3.8(2)	9.1(4)	23.1(3)	66.7(2)	50.0(1)	50.0(1)	0.0(0)	16.9(11)	11.0(13)
耐 5 种药	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	2.3(1)	7.7(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	100.0(1)	4.6(3)	2.5(3)
耐 6 种药	6.1(3)	25.0(1)	7.5(4)	59.1(26)	30.8(4)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	46.2(30)	28.8(34)
耐 7 种药	16.3(8)	50.0(2)	18.9(10)	27.3(12)	38.5(5)	33.3(1)	50.0(1)	50.0(1)	0.0(0)	30.8(20)	25.4(30)
耐 8 种药	75.5(37)	0.0(0)	69.8(37)	2.3(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	1.5(1)	32.2(38)

2.4 NTM 感染病例临床资料 120 例 NTM 肺部感染患者,参照纳入和排除标准,剔除 4 例无法鉴定 NTM 菌种和 8 例临床资料不全的病例,共有 108 例 NTM 肺部感染患者纳入完整临床资料分析(包括临床表现及影像学资料等)。

2.4.1 一般资料 108 例 NTM 肺部感染患者平均年龄为(60.6 ± 14.2)岁,其中男性 43 例(39.8%),年龄为(62.7 ± 17.0)岁,女性 65 例(60.2%),年龄为(59.3 ± 11.9)岁,男女比例为 0.66:1。主要好发于中老年人,其中 >50 岁的患者有 85 例(78.7%),见图 1。有 88 例(81.5%)来自农村或农场主要

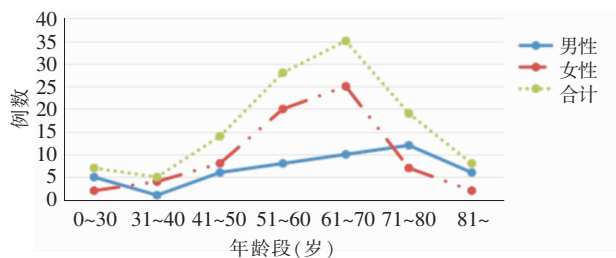


图 1 108 例 NTM 感染患者的年龄分布

从事体力劳动的农民或工人。患者主要以海南省沿海地区为主,中部地区相对少见,沿海的海口多达 22 例,东方 14 例,文昌 12 例,万宁 11 例,澄迈 10 例,临高 9 例,见图 2。

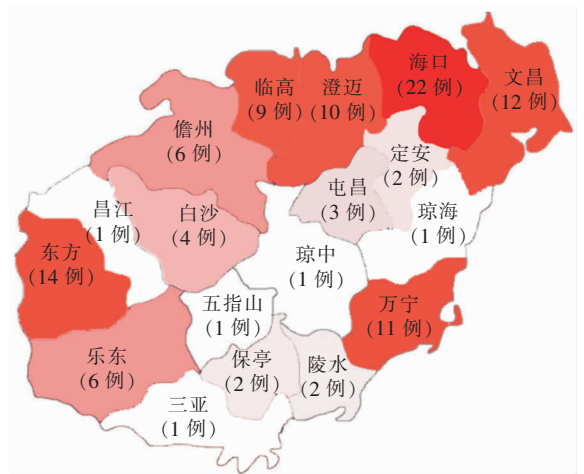


图 2 108 例 NTM 感染患者来源地区分布

Figure 2 Area distribution of 108 patients with NTM infection

2.4.2 临床特征 108 例 NTM 肺部感染患者均有明显的呼吸系统临床症状,具体表现为咳嗽咳痰 100 例(92.6%)、盗汗 7 例(6.5%)、胸闷气促 35 例(32.4%)、血痰或咯血 31 例(28.7%)、乏力 7 例(6.5%)、发热 18 例(16.7%)、食欲减退 47 例(43.5%)、体重下降 50 例(46.3%)。

108 例 NTM 肺部感染患者中患基础疾病的情况:有结核病史 84 例(77.8%)、支气管扩张 22 例(20.4%)、肺部感染 45 例(41.7%)、咯血 21 例(19.4%)、社区获得性肺炎 7 例(6.5%)、慢性阻塞性肺疾病 10 例(9.3%)、呼吸衰竭 7 例(6.5%)。

2.4.3 影像学特征 108 例 NTM 肺部感染患者肺部 CT 检查结果:75 例(69.4%)有继发型肺结核,53 例(49.1%)有肺部空洞,98 例(90.7%)双侧肺部均累及,70 例(64.8%)双侧胸膜肥厚,57 例(52.8%)有支气管扩张,19 例(17.6%)伴有肺气肿,37 例(34.3%)显示肺部感染影像。

3 讨论

NTM 是一群能引起从轻微的自限性皮肤感染到危及生命的全身感染的分枝杆菌。由于人们对其致病性的认知尚有不足,曾被认为对人类无致病性或弱致病性,但目前已经发现多种与结核病临床症状类似的病程长、治疗困难的 NTM 感染。近年来,随着 NTM 临床实验室诊断水平不断提高,NTM 感染引起的人类疾病呈上升趋势,已引起社会高度关注。我国五次结核病流行病学调查结果显示,NTM 检出率从 4.2% 增加到 22.9%,NTM 的分离率呈逐年上升趋势^[14]。虽然当前我国尚缺乏关于 NTM 全国性的大样本研究数据,但根据现有关于 NTM 流行研究数据显示,我国 NTM 感染分布具有气候温和地区高于寒冷地区,南方地区高于北方地区,沿海地区高于内地地区等特点^[15]。本研究中,在海南地区 833 例疑似肺结核患者分枝杆菌培养阳性呼吸道标本中,最终 120 例患者标本分离出 NTM,NTM 检出率为 14.4%,高于气候寒冷的甘肃(4.83%)^[16]和福建(10.2%)^[17]地区,符合我国 NTN 流行气候分布特征。

由于不同的 NTM 菌种引起疾病的治疗方案有所不同,而未知病原体极易造成疾病病情的迁延不愈和出现耐药,因此,准确快速的鉴定分枝杆菌菌种对临床诊疗及流行病防控有重要意义。本研究主要采用基因芯片法对 PNB/TCH 鉴定为 NTM 的

126 株菌株进行检测发现,其中 3 株为 MTB,3 株为非分枝杆菌属细菌,提示在 PNB/TCH 鉴定时应结合分子诊断学技术进行 NTM 菌种鉴定,防止耐 PNB 的 MTB 及非分枝杆菌属细菌对 PNB/TCH 鉴定结果造成误差。3 株非分枝杆菌属细菌外送检验进行 16S rRNA 鉴定,1 株为仁川冢村氏菌,另 2 株为支气管戈登氏菌,均属于放线菌,抗酸染色弱阳性,在罗氏培养基上生长及形态特点与分枝杆菌属极为相似,基因芯片法鉴定无法检测到相关检测信号,而其感染引发的肺部感染与 NTM 肺部感染临床症状极为相似,容易误诊误治。

在不同的国家和地区,NTM 感染菌种构成也存在差异。美国主要为鸟胞分枝杆菌复合群,英国的威尔士及英格兰以堪萨斯分枝杆菌为主,而苏格兰则主要为玛尔摩分枝杆菌^[15]。韩国以鸟胞分枝杆菌复合群和龟/脓肿分枝杆菌复合群多见,我国福建和山东地区以鸟胞分枝杆菌复合群为主,北京地区以鸟胞分枝杆菌复合群和堪萨斯分枝杆菌为主,而上海、广州地区则是以龟/脓肿分枝杆菌复合群为主^[18]。本研究发现海南地区 NTM 感染患者中有 109 例患者为单一 NTM 感染,7 例患者为两种分枝杆菌混合感染,共鉴定出 8 种 NTM 菌种和 5 种混合感染模式,7 例混合感染患者的 NTM 均在单一感染 NTM 菌种范围内,但也发现有 5 例患者是 MTB+NTM 混合感染模式,提示临床应注意这类患者,应尽可能进行菌株分纯再进行药敏试验,减少误诊漏诊,尤其把敏感 MTB 误诊为 MDR-TB。海南地区疑似肺结核患者中 NTM 感染最常见菌种为快生长型的龟/脓肿分枝杆菌,占 43.1%,高于台湾^[19]和杭州^[18]地区,可能是由于脓肿分枝杆菌复合群常与潮湿和高温环境有关^[20],NTM 菌种分布具有明显的地域差异与气候多样性特征,因此,导致脓肿分枝杆菌复合群在我国南方的流行率较高。其次 NTM 菌种是胞内分枝杆菌,占 37.6%,低于北京^[21]和杭州^[18]地区,可能与胞内分枝杆菌在自然环境中的广泛分布有关,尤其是在饮用水中。

NTM 通常对常用抗结核药物有很高耐药率,本研究中 118 株 NTM 对一线抗结核药的 INH、RFP、SM 和二线抗结核药的 OFX、KM、CPM 的耐药率均高达 85% 以上,仅对 PTH 的耐药率低于 35%,对 8 种抗结核药物全部耐药的比率高达 32.2%,快生长分枝杆菌对 8 种药物全部耐药的比率高达 69.8%,与文献^[18]报道一致。海南地区是肺结核及耐药结核病高发区,临床医务人员在诊疗肺

结核及耐药肺结核病的过程中,应注意鉴别诊断肺结核和 NTM 肺部感染,并根据药敏结果选择多种抗结核药物联合用药以提高治疗效果。

NTM 通常属于机会性致病菌,NTM 的毒力和致病性均比 MTB 低,其易感因素主要是免疫力下降。本研究通过对 108 例 NTM 肺部感染患者一般资料分析显示:(1)NTM 感染好发于中老年患者,可能与随着年龄增大,人体免疫功能逐渐减退有关。(2)在海南地区,NTM 感染者中女性多于男性,与台湾^[11]、北京^[21]及华东^[3]等地区有所不同,但与美国女性患者感染率较高的情况相同^[22-23],可能与海南地区 NTM 肺部感染在不同的人群中有不同的机制和影响因素有关。(3)108 例患者中有 81.5% 来自农村或农场从事体力劳动的农民或工人,而本研究中图 2 显示,海南地区 NTM 分布呈沿海平原地区高于中部多山地区,说明海南地区 NTM 肺部感染可能与患者的工作环境及生活条件有密切的联系,这也符合我国 NTM 流行的地理分布特征。

本研究发现,108 例 NTM 肺部感染患者均以明显呼吸系统临床症状而就诊。其临床症状呈多样性,主要有咳嗽咳痰、胸闷气促、血痰或咯血、发热、食欲减退及体重下降等肺结核典型临床症状。临床基础疾病主要为支气管扩张、肺部感染、咯血等肺结核常见并发症。肺部 CT 主要显示肺部空洞、支气管扩张或伴有肺气肿和肺部感染等继发型肺结核的常见影像学表现。因此,根据这些研究结果,证实了单纯地依靠临床症状及肺部影像学表现难以将 NTM 肺部感染与肺结核进行鉴别,必须依靠病原学检查才能获得正确的诊断。而当前海南地区由于历史文化原因,该地区基层医院主要是依靠痰抗酸染色涂片、临床症状及肺部影像学表现诊断肺结核,可能会将 NTM 肺部感染患者误诊为肺结核,而本研究中 108 例 NTM 肺部感染患者主要也是因怀疑患有肺结核而就医,倘若此类患者未能及时培养鉴定出 NTM,临床上一线抗结核药治疗未见好转,有可能会误诊为 MDR-TB 感染,因此,病原学检查是诊断 NTM 肺部感染的关键。

本研究不足之处:(1)选用基因芯片法进行菌种鉴定,因方法学限定无法深入分析少见 NTM 菌种;(2)由于部分门诊患者无法跟踪采集完整病例资料,导致本研究中部分患者未能纳入进行分析。这两点不足之处虽会影响本研究结果,但是本研究结果对海南地区 NTM 感染的防控、诊疗及今后进一步研究 NTM 感染提供了数据支持。

[参 考 文 献]

- [1] 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.非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):438-443.
- [2] 李欣影,严彩丽,钟慧婷.手术切口非结核分枝杆菌感染 1 例[J].中国感染控制杂志,2014,13(9):568-570.
- [3] 杨栗坤,曹彦,曹艳龙,等.结核病专科非结核分枝杆菌肺病菌种分布及病例特点研究[J].中国人兽共患病学报,2018,34(12):1137-1141.
- [4] 王冬梅,朱玛,徐园红,等.四川地区非结核分枝杆菌耐药情况与临床相关性研究[J].中华传染病杂志,2016,34(9):520-523.
- [5] 徐密琴,钮志林,吴妹英.涂阳患者分离分枝杆菌的种类及耐药性[J].中国感染控制杂志,2014,13(4):236-238.
- [6] Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(1): 13-34.
- [7] Ringshausen FC, Rademacher J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease[J]. Internist(Berl), 2016, 57(2): 142-152.
- [8] Thomson RM, NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(10): 1576-1583.
- [9] Chu H, Zhao L, Xiao H, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a meta-analysis[J]. Arch Med Sci, 2014, 10(4): 661-668.
- [10] Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(6): 1116-1117.
- [11] Yu X, Liu P, Liu G, et al. The prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections in mainland China: Systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2016, 73(6): 558-567.
- [12] 王黎霞,成诗明,周林,等.中华人民共和国卫生行业标准 肺结核诊断:WS 288—2017[J].中国感染控制杂志,2018,17(7):642-652.
- [13] 中国防痨协会.结核病实验室检验规程[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [14] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组.2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J].中国防痨杂志,2012,34(8):485-508.
- [15] 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.
- [16] 张鑫,蔡静,姜元,等.43株甘肃临床分离非结核分枝杆菌分类鉴定[J].中国人兽共患病学报,2017,33(2):173-177.
- [17] 黄明翔,万康林,陈力舟,等.福建省临床分离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.

- [18] 吴亦斐, 刘伟, 谢捷, 等. 杭州地区流行非结核分枝杆菌鉴定、易感因素和耐药性分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(10):882-887.
- [19] 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.
- [20] van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, et al. Environmental sources of rapid growing non-tuberculous mycobacteria causing disease in humans[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(10): 888-893.
- [21] 张洁, 苏建荣, 丁北川, 等. 北京地区非结核分枝杆菌菌种分布及耐药性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(3):210-214.
- [22] Billinger ME, Olivier KN, Viboud C, et al. Nontuberculous mycobacteria associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(10): 1562-1569.
- [23] 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, 2017, 175(4): 367-416.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:钟业腾, 林明冠, 林翀, 等. 海南地区疑似肺结核患者非结核分枝杆菌感染特征[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(8):701-707. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195040.

Cite this article as: ZHONG Ye-teng, LIN Ming-guan, LIN Chong, et al. Characteristics of non-tuberculous Mycobacterial infection in suspected tuberculosis patients in Hainan area[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(8): 701-707. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195040.