

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222248

· 综述 ·

## 海分枝杆菌的研究进展

顾安康<sup>1</sup>, 张宇<sup>2</sup>

(天津市中医药研究院附属医院 1. 病理科; 2. 皮肤科, 天津 300120)

**[摘要]** 海分枝杆菌属非结核分枝杆菌(NTM), 主要引起皮肤及软组织感染。近年来, 国内已报道了许多海分枝杆菌感染病例, 以及局部感染暴发事件。但目前对海分枝杆菌的生物学性状, 基因组一般特征, 菌株的致病性及毒力, 流行病学及临床病理表现、诊断及治疗等方面的认识仍有不足, 其感染后引起的皮肤及软组织感染的临床表现也各不相同, 给诊断和治疗带来了巨大挑战, 本文对海分枝杆菌的研究进展作一综述。

**[关键词]** 海分枝杆菌; 非结核分枝杆菌; 研究进展

**[中图分类号]** R378. 99

### Research progress of *Mycobacterium marinum*

GU An-kang<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>2</sup> (1. Department of Pathology; 2. Department of Dermatology, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China)

**[Abstract]** *Mycobacterium marinum* (*M. marinum*) is a kind of non-tuberculous *Mycobacterium* (NTM) and mainly causes skin and soft tissue infection. In recent years, many cases of *M. marinum* infection, even local outbreaks, have been reported in China. However, there is still a lack of inadequate understanding of the biological characteristics, general characteristics of genome, pathogenicity and virulence of the strains. Epidemiological and clinicopathological features, diagnosis and treatment of *M. marinum*, as well as clinical manifestations of skin and soft tissue infection caused by it are different, which bring great challenge to the diagnosis and treatment. This paper reviews the research progress of *M. marinum*.

**[Key words]** *Mycobacterium marinum*; non-tuberculous *Mycobacterium*; research progress

海分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)是一种众所周知的引起皮肤和软组织感染的致病分枝杆菌, 在非结核分枝杆菌(non-tuberculous *Mycobacterium*, NTM)中, 是人类非呼吸系统感染的首要病因<sup>[1]</sup>。早期对海分枝杆菌的研究主要是由于其与结核分枝杆菌的遗传相关性<sup>[2]</sup>, 以及金鱼(鲫鱼)中海分枝杆菌的试验性感染模仿了肺结核的发病机制。目前很多研究<sup>[3-4]</sup>报道了临床领域出现的皮肤感染病例, 与水族箱或海产品有关活动扩大相关。但至今对海分枝杆菌的认识仍有不足, 其感染后引起的临床表现有较大差异, 给临床诊断和治疗带来巨大挑战, 现对海分枝杆菌的研究进展作一综述。

### 1 生物学特征

海分枝杆菌在显微镜下与结核分枝杆菌难以区分<sup>[1]</sup>, 海分枝杆菌是一种多形杆菌(1.0~4.0 μm × 0.2~0.6 μm), 无芽孢形成, 无动力杆菌, 真分枝, 抗酸染色菌体呈红色, 类脂含量高。其菌落通常光滑或介于光滑与粗糙之间, 在固体培养基上培养不见光时为白色或米黄色, 光照后变为黄色或橙色, 根据《伯杰氏系统细菌学手册》及 Runyon 分类法, 属 I 类 - 缓慢生长型光产色菌<sup>[5]</sup>, 光致变色是由于 *crtb* 基因介导的亮黄色 β-胡萝卜素的活跃产生, 并且

[收稿日期] 2021-12-16

[作者简介] 顾安康(1981-), 女(汉族), 河北省张家口市人, 副主任医师, 主要从事皮肤病理及皮肤感染相关研究。

[通信作者] 张宇 E-mail: niuniuzy7375@aliyun.com

该变色特性可以被氯霉素所抑制<sup>[6]</sup>。

海分枝杆菌与其他分枝杆菌一样,是一种严格的需氧菌,首选的碳源是甘油、丙酮酸和葡萄糖,但乙醇亦可<sup>[1]</sup>。最佳的培养温度是 30~33℃,在 35~37℃ 的温度下保持静态,更高的温度下则失去生存能力<sup>[5]</sup>。海分枝杆菌在所有用于分枝杆菌生长的培养基中,包括 Middlebrook 7H10、Löwenstein-Jensen(固体培养基)等均可生长<sup>[7]</sup>,培养基上方 2%~5% 的二氧化碳气相可促其生长<sup>[1]</sup>。在原代培养基中,需要几周的时间才能获得阳性培养物;在传代培养中,生长速度为 1~2 周,由于海分枝杆菌快速适应实验室条件的能力,可以缩短至 4~5 d<sup>[1]</sup>。海分枝杆菌携带单个 rRNA 操纵子,其小亚基 16S rRNA 序列包含缓慢生长分枝杆菌的基因特征,因此属于缓慢生长分枝杆菌属<sup>[7]</sup>。基因组分析表明,生长缓慢的物种中编码氨基酸转运/代谢(例如 livFGMH 操纵子)和转录的基因以及 ABC 转运蛋白操纵子的缺失,致使氨基酸转运受到抑制,从而出现缓慢生长物种的生物学特征和致病性<sup>[8]</sup>。

## 2 基因组的一般特征

目前海分枝杆菌至少有 15 个菌株亚型被发现,其中菌株 M 型以鱼和人类为主要宿主,已从人体感染的标本分离和培养出,其完整基因组于 2008 年发布<sup>[9]</sup>,基因组长度为 6.5 Mb,大于结核分枝杆菌(4.4 Mb)、麻风分枝杆菌(3.3 Mb)和溃疡分枝杆菌(5.8 Mb)的长度,平均 G/C 含量为 62.5%,拥有 5 424 蛋白质编码 DNA 序列和 65 个假基因,46 个 tRNA 基因,1 个 rRNA 操纵子和 1 个 23 kb 耐汞质粒。研究<sup>[10]</sup>表明,海分枝杆菌和结核分枝杆菌基因组的相似性超过 85%,共有 3 000 个直系同源基因。根据 16S rRNA、编码 RNA 聚合酶  $\beta$  亚单位编码基因(*rpoB*)和 65 kDa 热休克蛋白(hsp65)的系统发育树分析,海分枝杆菌与结核分枝杆菌是关系最密切的两个菌种(连同溃疡分枝杆菌)之一,是结核分枝杆菌属的一个分支。而海分枝杆菌与溃疡分枝杆菌基因组核苷酸序列的同源性高达 98% 以上,依据用于物种识别的管家基因和结构基因[如核糖体操纵子序列和 *rpoB*、DNA 螺旋酶(*gyrA* 和 *gyrB*)、16S rRNA/16S-23S rRNA ITS 序列以及 hsp65]无法将海分枝杆菌与溃疡分枝杆菌区别开来,二者的区别为溃疡分枝杆菌产生分枝杆菌内酯(A/B/C/D)和含有超过 300 拷贝的两个插入序列

IS2404 和 IS2406<sup>[1]</sup>。研究<sup>[11]</sup>结果显示,海分枝杆菌似乎是溃疡分枝杆菌的祖先,其获得了分枝杆菌内酯生物合成的基因质粒和随后产生分枝杆菌内酯的能力,是物种形成的关键驱动力,因此,海分枝杆菌与溃疡分枝杆菌一起构成溃疡分枝杆菌-海分枝杆菌复合体(*M. ulcerans*-*M. marinum*)。

## 3 菌株的致病性和毒力

海分枝杆菌与其他分枝杆菌一样,是公认的兼性细胞内病原体,不产生内部和外部毒素,也不会产生侵入性酶<sup>[12]</sup>,其致病性由菌体成分引起,在不与溶酶体融合的非酸性(pH 为 6.1~6.5)吞噬体中增殖。ESX(ESAT-6 secretion system)位点是编码专门的 ATP 依赖性分泌器官的大型基因簇,通过分泌某些效应因子参与毒力,海分枝杆菌至少具有 5 个 ESX ATP 依赖性蛋白分泌系统,称为 ESX-1、ESX-3、ESX-4、ESX-5 和 ESX-6<sup>[9]</sup>,研究最深入的是 ESX-1,其分泌的效应因子包括早期分泌靶抗原(early secreting antigen target 6, ESAT-6, 6 kD)和培养滤过蛋白肽段库(culture filtrate protein 10, CFP-10, 10 kD),这是结核分枝杆菌和海分枝杆菌的主要毒力决定簇,在这两个物种间具有高度保守性<sup>[10,13]</sup>。其关键功能之一是诱导吞噬体膜的破裂,目前的模型表明分泌性底物 ESAT-6 是吞噬体渗透所必需的,随后细菌 DNA 被动泄漏到宿主细胞质,被循环 GMP-AMP 合成酶(cGAS)和干扰素刺激因子检测出,以诱导 I 型干扰素的产生<sup>[14]</sup>。海分枝杆菌也表达 ESX-5 分泌系统,目前已经证实有 100 多种外膜通道蛋白 PE/PPE 家族的蛋白质通过 ESX-5 系统转运<sup>[15]</sup>。Weerdenburg 等<sup>[16]</sup>报道 ESX-5 缺陷的海分枝杆菌在斑马鱼胚胎中毒力显著降低,表明 ESX-5 也是一个重要的毒力因子。分枝杆菌属(结核分枝杆菌)的另一个重要分泌系统是辅助 Sec 易位途径 SecA2,已证明几种蛋白质是通过这种途径分泌<sup>[17]</sup>。试验表明在海分枝杆菌感染的小鼠模型以及斑马鱼中,SecA2 的抑制可导致毒力因子蛋白激酶 Ga 的减少,干扰吞噬体-溶酶体与细胞膜的融合,导致肉芽肿的形成能力受阻<sup>[18]</sup>。

分枝杆菌内酯是溃疡分枝杆菌的主要毒力决定因素,是一族化学结构上相似、多聚乙酰(polyketide)衍生的 12 元环大环内酯(macrolide),具有一致的生物学活性,但毒力强度有所变化<sup>[19]</sup>。目前除溃疡分枝杆菌外,其他种类的产分枝杆菌内

酯的分枝杆菌 (*mycolactone Mycobacterium*, MPM), 包括 *Mycobacterium liflandii* 和 *Mycobacterium pseudoshottsii*, 只在两栖动物和鱼类中引起疾病<sup>[20-21]</sup>。产分枝杆菌内酯的海分枝杆菌仅在西亚周边地区(以色列、地中海和红海)被发现, 并从受感染鱼类中分离出一种分枝杆菌内酯 F<sup>[22]</sup>, 但目前尚未在人类中发现和报道。2017 年, 台湾地区 Li 等<sup>[22]</sup> 在捕获的香港疣蝾螈检测到产分枝杆菌内酯的海分枝杆菌, 这是东亚地区第一次报道产分枝杆菌内酯的海分枝杆菌感染哺乳动物的研究, 该研究表明 MPM 可能通过未确定的途径进行跨界传播。因此, 进一步监测和调查不同地区水生和/或野生动物的 MPM, 并对相关菌株进行实验室培养和深入研究, 有可能发现国内游泳池肉芽肿高发的新致病菌株。

#### 4 流行病学及临床病理表现

海分枝杆菌感染患者多聚集在海边或水域, 中国、美国及欧洲各国等沿海、沿湖国家发病率相对较高<sup>[4]</sup>。目前, 国内缺乏大规模的流行病学调查, 海分枝杆菌感染的发生率未知。法国 1996—1998 年的年发病率为 0.04/10 万人, 丹麦的研究<sup>[4]</sup> 显示, 2004—2009 年的年发病率为 0.04~0.06/10 万人, 2010—2016 年发病率为 0.05~0.13/10 万人, 海分枝杆菌感染的发生率呈递增趋势。男女比例大约为 6:4, 绝大多数病例可追溯其外伤史及接触史, 其中多为海产品接触史及鱼缸划伤史, 报道职业多集中在渔民、家庭主妇及厨师等<sup>[23]</sup>。本病无传染性, 病例多为散发报道, 然而 Feng 等<sup>[24]</sup> 在 2011 年报道了中国江苏海安养鱼场的一起海分枝杆菌群体感染事件。临床对本病宣传力度不够, 患者对海分枝杆菌认识不足, 导致患者在接触鱼虾时防护不到位, 就医不及时, 更有甚者对原有皮损进行清创治疗致使杂菌感染, 致临床诊断更加困难。国内外的病例报告<sup>[4, 23, 25]</sup> 表明, 能在 3 个月内就诊并正确诊断及治疗的不足 60%, 部分病例病程可长达数十年, 对人民健康造成伤害, 对医疗资源造成极大浪费。

本病临床误诊率较高, 海分枝杆菌引起损伤的潜伏期为 2~4 周, 亦可长达 9 个月, 平均诊断时间为 3.5 个月<sup>[25]</sup>。男女比例 1.48:1, 年龄分布为 13~91 岁, 平均发病年龄为 42.78 岁<sup>[23]</sup>。人体的感染部位主要位于肢端, 一项 55 例的病例研究<sup>[4]</sup> 显示, 88.7% 的感染部位为手指/手, 32.1% 累及上肢, 下肢和关节分别为 5.7%、3.8%, 皮损以红斑、丘疹

结节为主, 有时表现为脓疱、溃疡、肉芽肿或疣状斑块<sup>[1]</sup>。Aubry 等<sup>[1]</sup> 的病例研究中, 60% 的患者表现为手指或手的单发孤立性皮损, 仅 25% 的病例表现为孢子丝菌的串珠样改变, 20%~40% 可表现为深部感染的腱鞘炎、关节炎或骨髓炎等; 根据感染严重程度分为 4 个临床类型<sup>[26]</sup>: 孤立或有限(1~3 个) 病灶(I 型)、多个(>3 个) 病灶伴有炎性结节或呈孢子丝菌病样分布特点或有脓肿和肉芽肿(II 型)、伴或不伴皮肤受累深部感染(III 型) 和播散性感染(IV 型)。此病的组织学特征类似于其他分枝杆菌感染, 可呈急性或慢性炎症, 可见结核性肉芽肿、纤维素样变性及干酪样坏死, Aubry 等<sup>[1]</sup> 认为肉芽肿中央为纤维素样坏死, 但不是干酪样坏死, 偶尔可以观察到朗汉斯巨细胞。其组织病理学变化与取材时机、部位及取材手法等都有相关性, 活检在非溃疡的化脓性区域进行, 抗酸染色和培养均可获得较高阳性率。

#### 5 诊断和治疗

在临床诊断中, 海分枝杆菌感染部位的载菌量非常低, 通过组织学或抗酸染色找到病原学感染证据较为困难, 而常规的分枝杆菌培养需要数周<sup>[1]</sup>, 因此, 分子生物学作为一种更快捷、更灵敏的诊断工具正日益得到人们的认可。近年来, 国内外应用的检测技术有 16S rRNA 扩增和测序杂交技术、热休克蛋白 65 基因检测技术<sup>[27]</sup>、环介素等温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification, LAMP), 高分辨率熔解曲线分析技术(high-resolution melting analysis, HRMA), 荧光共振能量转移技术(fluorescence resonance energy transfer, FRET)等<sup>[7]</sup>。同时, 有学者用 PCR 限制性片段长度多态性(PCR-RFLP) 分析法作为一种既敏感又快速的方法鉴定了 14 个非结核分枝杆菌菌属, 其结果与常规细菌学鉴定结果一致<sup>[28]</sup>。自 2014 年二代测序首次被用于临床感染病例的病原学诊断以来, 其正越来越广泛地被应用于临床实践。

结核 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT. TB) 是一种干扰素释放试验(interferon-gamma release assay), 通过检测外周血中经结核分枝杆菌特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10 刺激后释放干扰素的 T 淋巴细胞, 判断是否感染结核的技术。如上所述, 海分枝杆菌与结核分枝杆菌共享这项检测中使用的特定抗原; 而基因组测序显示, ESAT-6 和 CFP-10 编码基

因的差异 1 区域,也存在于堪萨斯分枝杆菌<sup>[29]</sup>、苏尔加分枝杆菌和戈登分枝杆菌<sup>[30]</sup>同源基因序列中。因此,干扰素  $\gamma$  释放试验在海分枝杆菌感染的诊断中有一定的参考价值,但不能作为诊断标准。

目前,对于海分枝杆菌感染的治疗还缺乏关于药物选择、剂量和浓度的统一规范或标准<sup>[31]</sup>。在美国一项回顾性研究<sup>[32]</sup>中,海分枝杆菌感染患者在确诊前,65%患者被诊断为其他感染性疾病并接受抗菌药物治疗,其中使用头孢菌素和青霉素治疗的人数最多;21%患者被误诊为真菌感染而使用口服伊曲康唑等,贻误治疗时机。在目前的研究报告<sup>[7]</sup>中,利福平、链霉素、红霉素、乙胺丁醇、异烟肼、多西环素、卡那霉素、乙硫异烟胺、米诺环素和四环素均有取得治疗成功的案例。根据体外药敏试验推荐的治疗方案:采用利福平或利福布汀、乙胺丁醇和克拉霉素,二联或三联,疗程 2 周~18 个月<sup>[1]</sup>。单用抗菌药物对海分枝杆菌早期皮肤感染有效,但深部组织感染及播散性感染需联合应用抗菌药物及手术治疗<sup>[1]</sup>。根据海分枝杆菌不耐高温的特性,有研究<sup>[33]</sup>中应用热敷疗法,效果良好。其他疗法,如冷冻疗法、X 射线疗法和电化疗法<sup>[23]</sup>,已有报道但尚未得到评估。当发生海分枝杆菌感染的患者接受药物治疗时,应定期监测肝功能、肾功能及药物相关不良反应,适时调整用药及保护重要器官功能,还应建议在抗菌药物治疗期间停止肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂或其他免疫抑制治疗<sup>[34]</sup>。

## 6 预防和展望

由于目前还没有关于海分枝杆菌感染的人际传播报告<sup>[1]</sup>,预防环境接种是根除这种疾病的主要战略。鉴于海分枝杆菌感染绝大多数是散发病例<sup>[23]</sup>,个人预防应作为第一道防线,强烈建议从事海产品相关工作(包括日常生活处理海产品)或水族馆维护人员戴手套,增强包括手部保护和卫生措施在内的常识性措施的传播和推广,并评估这些措施的有效性,从而进一步降低海分枝杆菌感染发病率。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

[1] Aubry A, Mougari F, Reibel F, et al. *Mycobacterium marinum*[J]. Microbiol Spectr, 2017, 5(2): 5. 2. 22.

[2] Luukinen H, Hammarén MM, Vanha-Aho LM, et al. Modeling tuberculosis in *Mycobacterium marinum* infected adult zebrafish[J]. J Vis Exp, 2018(140): 58299.

[3] Mei YM, Zhang WY, Shi Y, et al. Cutaneous tuberculosis and nontuberculous *Mycobacterial* infections at a national specialized hospital in China[J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(11): 997-1003.

[4] Holden IK, Kehrer M, Andersen AB, et al. *Mycobacterium marinum* infections in Denmark from 2004 to 2017: a retrospective study of incidence, patient characteristics, treatment regimens and outcome[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6738.

[5] Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous *Mycobacterial* diseases[J]. Indian J Med Res, 2020, 152(3): 185-226.

[6] Ramakrishnan L, Tran HT, Federspiel NA, et al. A crtB homolog essential for photochromogenicity in *Mycobacterium marinum*: isolation, characterization, and gene disruption via homologous recombination[J]. J Bacteriol, 1997, 179(18): 5862-5868.

[7] Delghandi MR, El-Matbouli M, Menanteau-Ledouble S. Mycobacteriosis and infections with non-tuberculous *Mycobacteria* in aquatic organisms: a review[J]. Microorganisms, 2020, 8(9): 1368.

[8] Bachmann NL, Salamzade R, Manson AL, et al. Key transitions in the evolution of rapid and slow growing *Mycobacteria* identified by comparative genomics [J]. Front Microbiol, 2020, 10: 3019.

[9] Stinear TP, Seemann T, Harrison PF, et al. Insights from the complete genome sequence of *Mycobacterium marinum* on the evolution of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Genome Res, 2008, 18(5): 729-741.

[10] Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex[J]. Curr Opin Microbiol, 2018, 41: 68-75.

[11] Yip MJ, Porter JL, Fyfe JAM, et al. Evolution of *Mycobacterium ulcerans* and other mycolactone-producing *Mycobacteria* from a common *Mycobacterium marinum* progenitor [J]. J Bacteriol, 2007, 189(5): 2021-2029.

[12] Lefebvre C, Boulon R, Ducoux M, et al. HadD, a novel fatty acid synthase type II protein, is essential for alpha- and epoxy-mycolic acid biosynthesis and mycobacterial fitness [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6034.

[13] Lienard J, Nobs E, Lovins V, et al. The *Mycobacterium marinum* ESX-1 system mediates phagosomal permeabilization and type I interferon production via separable mechanisms [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(2): 1160-1166.

[14] Zhang Q, Wang DC, Jiang GZ, et al. EsxA membrane-permeabilizing activity plays a key role in mycobacterial cytosolic translocation and virulence: effects of single-residue mutations at glutamine 5 [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32618.

[15] Ates LS, Ummels R, Commandeur S, et al. Essential role of the ESX-5 secretion system in outer membrane permeability of

- pathogenic *Mycobacteria* [J]. PLoS Genet, 2015, 11(5): e1005190.
- [16] Weerdenburg EM, Abdallah AM, Mitra S, et al. ESX-5-deficient *Mycobacterium marinum* is hypervirulent in adult zebrafish[J]. Cell Microbiol, 2012, 14(5): 728–739.
- [17] Lochab S, Singh Y, Sengupta S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits host ATM kinase for survival advantage through SecA2 secretome[J]. Elife, 2020, 9: e51466.
- [18] van der Woude AD, Stoop EJM, Stieess M, et al. Analysis of SecA2-dependent substrates in *Mycobacterium marinum* identifies protein kinase G (PknG) as a virulence effector[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(2): 280–295.
- [19] Pluschke G, Röltgen K. Buruli ulcer: *Mycobacterium ulcerans* disease[M]. Cham, Switzerland: Springer, 2019.
- [20] Mve-Obiang A, Lee RE, Umstot ES, et al. A newly discovered mycobacterial pathogen isolated from laboratory colonies of *Xenopus* species with lethal infections produces a novel form of mycolactone, the *Mycobacterium ulcerans* macrolide toxin [J]. Infect Immun, 2005, 73(6): 3307–3312.
- [21] Doig KD, Holt KE, Fyfe JAM, et al. On the origin of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer [J]. BMC Genomics, 2012, 13: 258.
- [22] Li WT, Chang HW, Pang VF, et al. Mycolactone-producing *Mycobacterium marinum* infection in captive Hong Kong warty newts and pathological evidence of impaired host immune function[J]. Dis Aquat Organ, 2017, 123(3): 239–249.
- [23] 暴芳芳, 刘红, 张福仁. 海分枝杆菌感染的历史与现状[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(11): 690–696.  
Bao FF, Liu H, Zhang FR. History and status of *Mycobacterium marinum* infection[J]. China Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2020, 36(11): 690–696.
- [24] Feng YM, Xu HS, Wang HS, et al. Outbreak of a cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in Jiangsu Haiian, China [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 71(3): 267–272.
- [25] Johnson MG, Stout JE. Twenty-eight cases of *Mycobacterium marinum* infection: retrospective case series and literature review[J]. Infection, 2015, 43(6): 655–662.
- [26] Hashish E, Merwad A, Elgaml S, et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review[J]. Vet Q, 2018, 38(1): 35–46.
- [27] Lee MW, Turnbull N, Emanuel P, et al. *Mycobacterium gordonae*-associated skin infection in an immunocompetent patient [J]. Australas J Dermatol, 2018, 59(4): e282–e283.
- [28] Kunduracılar H. Identification of *Mycobacteria* species by molecular methods[J]. Int Wound J, 2020, 17(2): 245–250.
- [29] Lai CC, Tan CK, Lin SH, et al. Diagnostic value of an enzyme-linked immunospot assay for interferon- $\gamma$  in cutaneous tuberculosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70(1): 60–64.
- [30] Chen YQ, Jiang J, Jiang HQ, et al. *Mycobacterium gordonae* in patient with facial ulcers, nosebleeds, and positive T-SPOT.TB test, China[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(7): 1204–1206.
- [31] Alffenaar JW, Mårtson AG, Heysell SK, et al. Therapeutic drug monitoring in non-tuberculosis *Mycobacteria* infections [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(6): 711–725.
- [32] Castillo NE, Gurram P, Sohail MR, et al. Fishing for a diagnosis, the impact of delayed diagnosis on the course of *Mycobacterium marinum* infection: 21 years of experience at a tertiary care hospital [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(1): ofz550.
- [33] 赵国伟, 王聪聪, 燕鹏荣, 等. 海鲈鱼刺伤引发的海分枝杆菌感染四例临床分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(1): 22–25, 29.  
Zhao GW, Wang CC, Yan PR, et al. Clinical analysis of 4 cases with *Mycobacterium marinum* infection after stabbed by sea bass [J]. China Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2021, 37(1): 22–25, 29.
- [34] Demitsu T, Yamada T, Umemoto N, et al. Cutaneous *Mycobacterium marinum* infection mimicking felon in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab [J]. J Dermatol, 2012, 39(11): 970–971.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:顾安康,张宇. 海分枝杆菌的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(10): 1048–1052. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222248.

Cite this article as: GU An-kang, ZHANG Yu. Research progress of *Mycobacterium marinum* [J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(10): 1048–1052. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222248.