

非结核分枝杆菌肺病需要更多关注

秦志强, 马 刚

基金项目: 广西科技厅重点研发计划项目(编号:桂科 AB16380218); 广西卫健委科研课题(编号:Z20201027)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸与危重症医学科、感染性疾病科(秦志强), 妇科(马 刚)

作者简介: 秦志强(1962-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肺栓塞及呼吸危重症的诊治。E-mail: qinzhiquang148@sina.com

通讯作者: 马 刚(1962-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 妇科感染性疾病的诊治。E-mail: magang133@126.com



秦志强, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 广西壮族自治区人民医院大内科、呼吸与危重症医学科和感染性疾病科主任。广西预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会主任委员, 广西医学会呼吸病学分会副主任委员, 广西医师协会呼吸医师分会副会长, 中国医师协会呼吸医师分会及危重症医学工作委员会委员。《重庆医学》、《国际呼吸医学》、《中国临床新医学》等杂志编委。主要研究方向为肺栓塞和呼吸危重症诊治, 具有丰富临床经验, 擅长呼吸危重症和肺栓塞诊疗。主持广西壮族自治区科技厅和卫健委科研项目 7 项, 在国家和省级医学杂志发表论文 80 多篇, 参编参译医学专著 5 部。主持课题获广西科技进步奖三等奖

和广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖各 1 项, 广西医药卫生适宜技术推广奖三等奖 2 项。荣获 2020 年广西“最美科技工作者”称号。

[摘要] 非结核分枝杆菌肺病(NTM-PD)是最常见的非结核分枝杆菌感染性疾病, 但误诊率高。近年来的研究报道显示, NTM-PD 发病率和患病率都呈现逐渐上升趋势。NTM-PD 症状和体征无特异性。CT 检查主要表现肺部支气管扩张、结节、空洞和实变, 常常多种 CT 表现形式同时存在。由于非结核分枝杆菌在自然界中普遍存在, 易污染标本和定植在人呼吸道, 单次呼吸道标本分离非结核分枝杆菌阳性不能作为确诊 NTM-PD 的依据。目前, NTM-PD 诊断标准仍采用 2007 年美国胸科学会/美国感染性疾病学会发布的指南性文件, 即呼吸道症状、肺 CT 表现和微生物学检查三项条件符合诊断要求。该文对 NTM-PD 的研究进展进行综述。

[关键词] 非结核分枝杆菌; 非结核分枝杆菌肺病; 流行病学; 诊断

[中图分类号] R 378.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)01-0013-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.01.03

Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease requires more attention QIN Zhi-qiang, MA Gang. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Infectious Disease, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease(NTM-PD) is the most common infectious disease of non-tuberculous mycobacteria, but the misdiagnosis rate is high. In recent years, studies reveal that both the incidence and the prevalence of NTM-PD show a gradual upward trend. The symptoms and signs of NTM-PD are not specific. The main computed tomography(CT) findings are bronchiectasis, nodules, cavities and consolidations in the lungs, often with multiple CT manifestations. Since non-tuberculous mycobacteria are ubiquitous in nature and are prone to contaminating specimens and colonizing in human respiratory tract, a single positive isolation of non-tuberculous mycobacteria from a respiratory tract specimen can not be used as the evidence to confirm the diagnosis of NTM-PD. At present, the diagnostic criteria for NTM-PD still follow the American Thoracic Society(ATS)/Infectious Diseases Society of America(IDSA) statement of diagnosis, treatment, and prevention of NTM diseases issued by the ATS and the IDSA in 2007. The diagnostic criteria require respiratory symptoms, lung CT findings and microbiological examination to meet the diagnostic requirements. In this paper, we review the research progress of NTM-PD.

[Key words] Non-tuberculous mycobacteria(NTM); Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease(NTM-PD); Epidemiology; Diagnosis

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)是指分枝杆菌属中除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌之外的其他分枝杆菌。NTM广泛存在于自然界^[1],仅部分NTM对人体致病,为条件致病菌。既往由于对非结核分枝杆菌肺病(non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease, NTM-PD)认识不足和诊断技术有限,NTM-PD诊断率低。NTM可以导致全身各组织器官感染,但以肺脏最为常见,NTM-PD占NTM感染性疾病大多数。NTM-PD临床特点与肺结核有相似之处,容易误诊。肺结核抗结核治疗效果不佳的病例中,NTM-PD占7.1%~32.0%^[2,3]。随着对NTM-PD认识的提高以及检测技术的改进,国内外NTM感染性疾病和NTM-PD病例数、患病率逐渐增多^[4-7],但国内综合医疗机构仍普遍存在NTM-PD诊断不足现象。因此,进一步提高对NTM-PD的认识和诊断能力仍然十分必要。

1 流行病学

根据生长速度色素产生和与光反应,NTM分为缓慢生长种(slow-growing species)和快速生长种(rapid-growing species)两大类和四种类型。缓慢生长种的生长时间 ≥ 7 d,快速生长种生长时间 < 7 d, I~III型为缓慢生长种,IV型为快速生长种^[8]。I型为光产色菌(photochromogens),光暴露后菌落变为黄色或橙色,主要有堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)、海分枝杆菌(*M. marinum*)及猿分枝杆菌(*M. simiae*)等。II型为暗产色菌(scotochromogens),在暗黑环境下菌落产生黄色或红色,主要有戈登分枝杆菌(*M. gordonae*)和瘰癧分枝杆菌(*M. scrofulaceum*)等。III型为不产色菌(non-photochromogens),无论光暴露与否,菌落均不产生色素,可呈灰白色或淡黄色,主要有鸟分枝杆菌复合群(*M. avium* complex, MAC)、蟾分枝杆菌(*M. xenopi*)、溃疡分枝杆菌(*M. ulcerans*)、土分枝杆菌(*M. terrae*)和嗜血分枝杆菌(*M. haemophilum*)等,MAC包括鸟分枝杆菌(*M. avium*)和胞内分枝杆菌(*M. intracellulare*)。IV型主要有偶发分枝杆菌(*M. fortuitum*)、脓肿分枝杆菌复合群(*M. abscessus* complex, MABC)和龟分枝杆菌(*M. chelonae*)等^[8]。不同地区的NTM-PD流行病学资料差异较大,但发病率都呈逐年上升趋势。国内缺少全国性NTM-PD流行病学资料,上海市疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)2008-01~2012-12检测可疑肺结核(咳嗽 ≥ 2 周或胸部影像学浸润影,或两者均备)标本24 763例,10 407例分枝杆菌培养阳性中616例确诊NTM-PD(5.9%),其中2008年和2012年分别为

3.0%和8.5%^[4]。与中国同处东亚地区的韩国和日本全国性NTM流行病学资料表明,NTM感染性疾病已经不属于少见病。韩国2003~2016年全国NTM感染性疾病患病率回顾性分析,2003年为1.2/10万,2008年开始快速升高,至2016年达到了33.3/10万(男性20.8/10万,女性45.1/10万), ≥ 80 岁人群高达188.7/10万;NTM感染性疾病年发病率变化规律与患病率相似,2003年为1.0/10万,2016年为17.9/10万^[7]。日本国家数据库资料显示,2011年NTM-PD年发病率为8.6/10万,患病率达到了29.0/10万; ≥ 80 岁人群年发病率为29.0/10万,患病率为71.5/10万;年发病率最高的是70~79岁女性(33.4/10万),患病率为118.7/10万^[9]。日本2015年的调查结果显示NTM-PD年发病率进一步升高,日本全国551家医院2014-01~2014-03新诊断NTM-PD的病例数(2 652例)超过肺结核的病例数(2 327例),估算出的NTM-PD年发病率(14.7/10万)也超过了结核病年发病率(12.9/10万)^[6]。可见,日本与韩国NTM感染性疾病年发病率相近。NTM的菌种构成比在各地调查资料中也不尽相同。北京协和医院分离的前5位NTM菌株为胞内分枝杆菌、龟/脓肿分枝杆菌复合群、鸟分枝杆菌、戈登分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌^[5]。上海市的NTM构成中则以堪萨斯分枝杆菌最高(45.0%),次之顺序为胞内分枝杆菌(20.8%)、龟分枝杆菌/脓肿分枝杆菌(14.9%)、偶发分枝杆菌(4.5%)和鸟分枝杆菌(3.6%)^[4]。南京市2017-05~2018-08的87例NTM-PD中,病原体构成依次为胞内分枝杆菌(70.1%)、脓肿分枝杆菌(包括龟分枝杆菌脓肿亚种和龟分枝杆菌)和鸟分枝杆菌(均为11.5%),堪萨斯分枝杆菌和戈登分枝杆菌分别占7.5%和1.1%^[10]。南方地区广州胸科医院(结核病院)2013~2016年NTM培养阳性的NTM-PD患者607例,缓慢生长种分枝杆菌344例(56.7%),快速生长种分枝杆菌263例(43.3%),具体为MAC 44.5%(其中胞内分枝杆菌171例28.2%,鸟分枝杆菌99例16.3%),MABC 40.5%(其中脓肿分枝杆菌亚种145例23.9%,马尾亚种脓肿分枝杆菌101例16.6%),堪萨斯分枝杆菌10.0%,偶发分枝杆菌2.8%,上述5种(群)NTM占全部NTM-PD的97.9%^[11]。日本的NTM-PD病原体构成与我国资料相差较大,114例NTM-PD,前6位NTM顺序是脓肿分枝杆菌群(36.0%)、胞内分枝杆菌(27.2%)、偶发分枝杆菌和龟分枝杆菌(各10%)以及鸟分枝杆菌和戈登分枝杆菌(各6%),占全部病例的95%^[12]。

美国佛罗里达大学医院 564 例 NTM-PD 的病原体达 32 种,MAC 超过半数(54.5%),随后为脓肿分枝杆菌(15.7%)、戈登分枝杆菌(7.3%)和偶发分枝杆菌(5.3%)^[13]。意大利 NTM-PD 常见病原体顺序为 MAC、蟾分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和龟分枝杆菌^[14]。西班牙马德里 NTM-PD 病原体近半数为 MAC(47.7%),慢生黄分枝杆菌(*M. lentiflavum*)占 12.2%,戈登分枝杆菌占 9.2%,蟾分枝杆菌占 2.9%;快速生长 NTM 占比不足 20%(偶发分枝杆菌 8.9%,脓肿分枝杆菌 3.9%,龟分枝杆菌 2.5%)^[15]。全球调查资料 NTM-PD 病原体构成的总体规律是缓慢生长种 NTM 显著高于快速生长种 NTM。不同地区研究结果表明,NTM-PD 患者以中老年为主,男女性别构成差异不大。我国上海和南京的 NTM-PD 患者平均/中位年龄分别是 54 岁^[4]和 60 岁^[10],日本超过 80%的 NTM-PD 患者年龄 ≥ 60 岁^[9],美国 NTM-PD 平均年龄为 57 岁^[13]。NTM-PD 多发于原有基础疾病特别是呼吸系统慢性疾病患者,但各文献报道构成比不同。南京市 NTM-PD 患者无基础疾病患者占 34.5%,而既往结核病史者高达 64.4%,支气管扩张和 HIV 阳性各占 19.5%,其他相对较少的基础疾病包括慢性阻塞性肺疾病(*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD)6.9%,肝炎 5.7%,糖尿病、高血压病和肺纤维化各占 4.6%,癌症 3.4%,强直性脊柱炎 1.1%^[10]。广州市 607 例 NTM-PD 中,肺结核病史 362 例,支气管扩张 356 例,糖尿病 27 例, COPD 25 例,肿瘤 35 例^[11]。上述两项调查 NTM-PD 基础疾病均以既往肺结核为首位,可能与研究单位为胸科专科医院有关。但是,韩国的全国性调查资料^[16]也是以既往肺结核病史为首位,只是构成比(33.7%)低于我国,但其哮喘(33.2%)、COPD(25.6%)占比较高。日本全国调查结果与同属东亚地区的中国和韩国 NTM-PD 基础病构成差异较大,支气管扩张的占比虽然只有 23.5%,却是首位基础疾病;间质性肺疾病也占到了第二位(9.9%),随后为类风湿关节炎(8.8%),COPD 和既往结核病史者较少^[9]。西欧肺结核患病率较低,NTM-PD 的基础病中,既往肺结核病史者较少。意大利除囊性纤维化之外的 NTM-PD 患者中,支气管扩张高达 49%,COPD 也占 35%,既往肺结核病史者只有 8%,其他为肺部感染(5%)、肺癌(3%)和哮喘(1%)^[14]。尽管国内外文献报道支气管扩张患者占 NTM-PD 基础疾病的构成比不同,但研究结果都表明支气管扩张是 NTM-PD 的主要基础疾病,甚至是首位基础疾病。261 例连

续性支气管扩张患者中,32 例(12%)患者呼吸道标本分离 NTM 阳性,其中 23 例(8.8%)符合 NTM-PD 诊断^[17]。韩国一项前瞻性研究中,221 例新诊断支气管扩张且除外现患 NTM-PD 的患者,中位随访时间为 55 个月,每年做一次抗酸杆菌染色检测和痰分枝杆菌培养,随访期间 31 例(14.0%)符合 NTM-PD 诊断标准^[18]。

2 症状和体征

NTM-PD 临床症状以呼吸系统症状为主,部分病例有感染性疾病的全身表现。咳嗽/咳痰是 NTM-PD 最常见的症状,文献报道,NTM-PD 患者表现咳嗽/咳痰最低占 72.0%^[19],最高占 93.3%^[20]。多数报道为 80%左右^[10,13,21]。NTM-PD 呼吸系统其他症状有呼吸困难(10.0%~64.3%)^[13,19~21]和咯血(16.7%~19.64%)^[10,13,19,21]。NTM-PD 呼吸系统症状无特异性,与支气管扩张并假单胞菌属感染无差异性^[17],也与肺结核病大致相同^[22]。NTM-PD 全身表现与慢性呼吸系统感染性疾病相似,发生率较低。发热是 NTM-PD 最常见全身症状。除了一项小样本(15 例)报道^[20]发热达 53.3%之外,其余报道 NTM-PD 患者发热约为 12%~27%,其他较为少见的全身症状包括体重下降、盗汗和疲劳^[10,13,19,21]。还有报道 NTM-PD 患者有焦虑(19.3%)和抑郁(27.3%)精神症状^[19]。报道 NTM-PD 肺部体征的文献较少,150 例 NTM-PD 患者,湿性啰音 11 例(7.3%),哮鸣音 13 例(8.7%)^[19]。这些肺部体征也无特异性。

3 影像学表现

NTM-PD 影像学表现以支气管扩张、小结节、空洞和实变影为主,不同的文献报道各种影像学表现构成差异甚大。NTM-PD 影像学表现,既有报道^[21,23]空洞(37.34%~45.54%)是首位影像学表现,也有报道^[10,19,24]以支气管扩张为主要影像学表现。各种影像学表现往往同时存在,但是以某种表现类型为主。NTM-PD 的 CT 表现支气管扩张往往合并多发微小结节。支气管扩张合并微小结节占 NTM-PD 影像学表现构成比最高的是 Kim 等^[19]的前瞻性研究,150 例 NTM-PD 患者中,支气管扩张合并结节患者 135 例(90%),纤维空洞只占 9.3%。日本大样本(747 例)NTM-PD 研究^[24]报道,CT 表现结节-支气管扩张病例占 79.7%,空洞型病例仅为 15.6%。南京 87 例 NTM-PD 患者影像学表现也是以支气管扩张为首位,但只占 39.1%,结节和空洞均为 37.9%^[10]。NTM-PD 其他 CT 表现有浸润影^[23]、树芽征和肺气肿^[21]、胸膜腔/心包积液^[10,13]等。各文献报道 CT 表

现类型的构成比不同可能与各自研究对象的 NTM 构成比不同有关。不同 NTM 导致的 NTM-PD, CT 表现树芽征、支气管扩张和空洞发生率有差异性^[25]。根据 NTM-PD 的 CT 表现优势类型,有学者将 NTM-PD 的影像学表现分为结节-支扩型(多发性小结节和支气管扩张)、空洞型、类过敏性肺炎型(hypersensitivity pneumonitis-like)和未分类型^[24],也有学者分为空洞型、支扩型和实变型^[26]。不同学者采用不同分类方法,说明 NTM-PD 的影像学表现分类方法尚未得到公认。

4 诊断

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)/美国感染性疾病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)2007 年发布的 NTM 病诊断、治疗和预防^[27](简称 ATS 2007 指南)至今仍是诊断 NTM-PD 的标准,NTM-PD 的英文文献均采用此标准。英国胸科学会 NTM-PD 治疗指南^[28]和 ATS/欧洲呼吸学会/欧洲临床微生物与感染性疾病学会/IDSA 近期联合发布的 NTM-PD 治疗指南^[29]也是采用 ATS 2007 指南的诊断标准。我国最新非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南^[30]也是采用 ATS 2007 指南的诊断标准,并根据分子生物学技术的进展作了一些细小修改。ATS 2007 指南特别指出,该诊断标准适用于有呼吸系统症状和影像学表现肺部阴影、结节或空洞,或高分辨率 CT 表现多灶性支气管扩张并多发小结节患者,最适于 MAC、堪萨斯分枝杆菌和脓肿分枝杆菌感染。NTM-PD 诊断标准分为三个部分,即临床表现、影像学表现和微生物检查,确立 NTM-PD 诊断必须同时具备以下 3 项条件^[27,30]:临床表现肺部疾病症状并除外其他疾病诊断;影像学检查胸片表现结节或空洞影,或者 CT 扫描表现多灶性支气管扩张并多发小结节;微生物检查 NTM 阳性。微生物诊断标准项目较多,必须符合以下一项:(1)至少 2 份分开送检的痰 NTM 培养阳性并鉴定为同一致病菌,和(或)NTM 分子生物学检测均为同一致病菌;(2)支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)NTM 培养和(或)分子生物学检测 1 次阳性;(3)经支气管镜或其他途径肺活组织检查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 培养和(或)分子生物学检测阳性;(4)经支气管镜或其他途径肺活组织检查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 次及以上的痰标本、支气管冲洗液或 BALF 中 NTM 培养和(或)

分子生物学检测阳性。NTM-PD 的临床表现不具特异性,与肺结核的症状大致相同^[26],支气管扩张的 NTM-PD 组患者,除了体重下降(38%)高于支气管扩张并假单胞菌属感染组(10%)外,支气管扩张的 NTM-PD 组其余症状与支气管扩张并假单胞菌属感染组之间无差异性^[17]。NTM-PD 与肺结核影像学表现形式相似,多表现空洞、支气管扩张、结节影和浸润影,但两者构成比略有不同,有提示诊断意义。肺结核 CT 表现肺部空洞、粟粒影、胸腔积液和淋巴结肿大多于 NTM-PD,而支气管扩张少于 NTM-PD^[13]。Miura 等^[31]报道,MAC 所致 NTM-PD 的 CT 表现中,支气管扩张(93.0%)、支气管扩张连接结节影(81.0%)和支气管扩张连接大片阴影(56.0%)显著高于肺结核患者(分别为 42.9%、26.2%和 7.1%),而胸腔积液(4.0%)和空洞性片状阴影(30.0%)则显著低于肺结核(38.1%和 61.9%)。NTM 在自然环境中可以广泛存在于水、泥土和粉尘中,呼吸道标本分离 NTM 阳性可能是致病菌,也可能是呼吸道定植或者标本污染。与结核分枝杆菌培养一次阳性就可以诊断的临床意义不同,NTM 分离阳性并不一定是临床意义的感染,尤其是痰标本培养结果。一项研究结果显示,444 例 NTM 分离阳性病例中,332 例(75%)为定植,112 例(25%)为 NTM-PD,332 例 NTM 定植病例其痰液和 BALF 标本分别占 90.12%和 9.88%,而 112 例 NTM-PD 微生物检查标本为痰液(61.90%)、BALF(38.1%)^[21],说明痰液分离的 NTM 污染或定植率高。意大利 462 例患者呼吸道标本分离 NTM,83%为定植菌^[20]。根据临床表现鉴别呼吸道标本 NTM 阳性病例是定植抑或 NTM-PD 有一定临床意义。咳嗽、咯血、发热、盗汗和体重下降等症状提示 NTM-PD 可能性大于定植^[21],CT 表现浸润影/空洞也提示 NTM-PD 而非定植^[32]。单次微生物检查 NTM 阳性需要根据 NTM 是否为环境中常见种类,支气管镜采集标本 MAC 阳性应该考虑 NTM-PD 诊断^[27]。Szturmowicz 等^[32]报道,19 例 NTM 定植病例中,7 例戈登分枝杆菌均为定植菌,占全部定植菌的 37%。另有文献报道,14 例戈登分枝杆菌分离阳性的患者 13 例为定植,而 16 例堪萨斯分枝杆菌患者只有 3 例为定植菌^[33]。临床怀疑 NTM-PD 但是又不符合 NTM-PD 诊断标准时,应该随访至 NTM-PD 确诊或排除为止^[27]。Koh 等^[34]2013 年首次报道单次痰培养 NTM 阳性随访结果,190 例一次痰液培养 NTM 阳性(仅观察 MAC、脓肿分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌)者,培养阳性后中位随访时间为 30 个月,26 例(14%)再次培养相

同 NTM 阳性并符合 ATS/IDSA 的 NTM-PD 诊断标准,其中 16 例(13%)MAC 和 10 例(16%)脓肿分枝杆菌随访中诊断为 NTM-PD,8 例堪萨斯分枝杆菌病例无一例发展成 NTM-PD。但中国台湾地区 83 例痰培养仅 1 次堪萨斯分枝杆菌阳性的患者,随访 1 年内有 16 例(19%)发展成堪萨斯分枝杆菌肺炎^[35]。有支气管扩张、肺结核病史和年龄 ≤ 65 岁是单次呼吸道标本分离 NTM 阳性者进展成为 NTM-PD 的危险因素^[34,36]。NTM 的微生物检查方法包括标本涂片特殊染色、培养和分子生物学等方法。涂片特殊染色方法主要有荧光染色和萋尼染色,可以发现分枝杆菌属,但无法鉴别结核分枝杆菌复合群或 NTM。涂片抗酸杆菌阳性的灵敏度仅为 51.6%^[37]。呼吸道标本荧光金胺-噻嗪红染色(fluorescent auramine-thiazine red)的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 62.1%、95%、80.6% 和 88.2%;培养法则为 98.8%、100%、100% 和 99.6%^[38]。泛分枝杆菌 16S rRNA 基因 PCR(pan-mycobacterial 16S rRNA gene PCR)检测 NTM 阳性率不高,但具有特异度高和检测时间短的优势,其灵敏度仅为 63.2%,特异度为 99.2%,中位检测时间(6 d)显著短于培养法(35 d)^[38]。近年来新的分子生物学检测技术显著提高了 NTM-PD 诊断效率。CapitalBio 分枝杆菌实时 PCR 检测分枝杆菌属的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 83.0%、79.9%、80.8% 和 82.2%,鉴别 NTM 与结核分枝杆菌的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 82.0%、99.6%、94.1% 和 98.5%^[37]。多重 PCR 高分辨率熔解曲线(multiplex real-time PCR with high-resolution melting)鉴别 NTM 或 MTB,以基因测序结果为标准对照,灵敏度和特异度分别是 90% 和 100%^[39]。宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)用于 83 例疑似 NTM 感染患者 388 例样本,NTM 检出率(24.7%)与常规培养法(21.9%)近似,但 mNGS 检测周期仅需 48 h,显著短于培养法(28 d)^[40]。

5 结语

随着对 NTM-PD 认识的提高以及诊断技术的发展,NTM-PD 由过去的少见病成了较常见疾病。呼吸系统症状联合胸部 CT 的影像学特点,往往可以提出 NTM-PD 的诊断线索。呼吸道标本微生物学检查阳性结果需要结合临床资料综合分析,排除定植菌和标本污染后作出 NTM-PD 诊断。对于单次 NTM 检查阳性的病例,需要严密随访,防止漏诊。

参考文献

- [1] Falkingham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(1):35-41.
- [2] Jun HJ, Jeon K, Um SW, et al. Nontuberculous mycobacteria isolated during the treatment of pulmonary tuberculosis[J]. Respir Med, 2009, 103(12):1936-1940.
- [3] Gomathy NS, Padmapriyadarsini C, Silambuchelvi K, et al. Profile of patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease mimicking pulmonary tuberculosis[J]. Indian J Tuberc, 2019, 66(4):461-467.
- [4] 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.
- [5] Huang JJ, Li YX, Zhao Y, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in a tertiary hospital in Beijing, China, January 2013 to December 2018[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1):158.
- [6] Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(6):1116-1117.
- [7] Park SC, Kang MJ, Han CH, et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1):140.
- [8] Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Non-tuberculous mycobacteria: classification, diagnostics, and therapy[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 944:19-25.
- [9] Izumi K, Morimoto K, Hasegawa N, et al. Epidemiology of adults and children treated for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan[J]. Ann Am Thorac Soc, 2019, 16(3):341-347.
- [10] Hu C, Huang L, Cai M, et al. Characterization of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Nanjing district of China[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):764.
- [11] Tan Y, Su B, Shu W, et al. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013-2016[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1):168.
- [12] Nagano H, Kinjo T, Nei Y, et al. Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of Mycobacterium abscessus complex disease: a retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan[J]. PLoS One, 2017, 12(10):e0186826.
- [13] Klann E, Beal SG, Tremblay EE. Evaluating differences in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease in Florida[J]. Am J Infect Control, 2019, 47(11):1324-1328.
- [14] Prato BD, Altieri AM, Carlucci B, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: an Italian national survey[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2018, 35(1):21-25.
- [15] López-Roa P, Aznar E, Cacho J, et al. Epidemiology of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(6):1089-1094.
- [16] Kim HO, Lee K, Choi HK, et al. Incidence, comorbidities, and treatment patterns of nontuberculous mycobacterial infection in South Korea

- [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45):e17869.
- [17] Faverio P, Stainer A, Bonaiti G, et al. Characterizing non-tuberculous mycobacteria infection in bronchiectasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11):1913.
- [18] Kwak N, Lee JH, Kim HJ, et al. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):293.
- [19] Kim SJ, Yoon SH, Choi SM, et al. Characteristics associated with progression in patients with of nontuberculous mycobacterial lung disease: a prospective cohort study[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):5.
- [20] Mencarini J, Cresci C, Simonetti MT, et al. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(3):515–522.
- [21] Schiff HF, Jones S, Achaiah A, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: seven year experience in a UK hospital[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1730.
- [22] Kim YK, Hahn S, Uh Y, et al. Comparable characteristics of tuberculous and non-tuberculous mycobacterial cavitary lung diseases[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(6):725–729.
- [23] Adzic-Vukicevic T, Barac A, Blanka-Protic A, et al. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years' experience[J]. *Infection*, 2018, 46(3):357–363.
- [24] Ide S, Nakamura S, Yamamoto Y, et al. Epidemiology and clinical features of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Nagasaki, Japan[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0128304.
- [25] 楼海, 孙勤, 顾瑾, 等. 常见非结核分枝杆菌肺病的临床特征及药物敏感试验结果分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(12):901–906.
- [26] Shu CC, Lee CH, Hsu CL, et al. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns[J]. *Lung*, 2011, 189(6):467–474.
- [27] 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.
- [28] Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)[J]. *Thorax*, 2017, 72(Suppl 2):ii1–ii64.
- [29] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(4):905–913.
- [30] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(11):918–946.
- [31] Miura K, Nakamura M, Taooka Y, et al. Comparison of the chest computed tomography findings between patients with pulmonary tuberculosis and those with *Mycobacterium avium* complex lung disease[J]. *Respir Investig*, 2020, 58(3):137–143.
- [32] Szturmowicz M, Onisz K, Wprostkiewicz D, et al. Non-tuberculous mycobacteria in respiratory specimens of patients with obstructive lung diseases—colonization or disease? [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(7):424.
- [33] Szturmowicz M, Siemion-Szcześniak I, Wprostkiewicz D, et al. Factors predisposing to non-tuberculous mycobacterial lung disease in the patients with respiratory isolates of non-tuberculous mycobacteria[J]. *Adv Respir Med*, 2018, 86(6):261–267.
- [34] Koh WJ, Chang B, Ko Y, et al. Clinical significance of a single isolation of pathogenic nontuberculous mycobacteria from sputum specimens[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(2):225–226.
- [35] Huang HL, Cheng MH, Lu PL, et al. Predictors of developing *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease within 1 year among patients with single isolation in multiple sputum samples: a retrospective, longitudinal, multicentre study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17826.
- [36] Lee MR, Yang CY, Shu CC, et al. Factors associated with subsequent nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with a single sputum isolate on initial examination[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(3):250.e1–e7.
- [37] Shen Y, Fang L, Xu X, et al. CapitalBio *Mycobacterium* real-time polymerase chain reaction detection test: rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacterial infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 98:1–5.
- [38] Simon A, Onya O, Mazza-Stalder J, et al. Added diagnostic value of 16S rRNA gene pan-mycobacterial PCR for nontuberculous mycobacterial infections: a 10-year retrospective study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(10):1873–1881.
- [39] Peixoto ADS, Montenegro LML, Lima AS, et al. Identification of nontuberculous mycobacteria species by multiplex real-time PCR with high-resolution melting[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2020, 53:e20200211.
- [40] 缪青, 姚雨濛, 潘珏, 等. 宏基因组二代测序技术对非结核分枝杆菌感染病原学诊断的价值[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(4):559–562.
- [收稿日期 2021-01-22][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

秦志强, 马刚. 非结核分枝杆菌肺病需要更多关注[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(1):13–18.