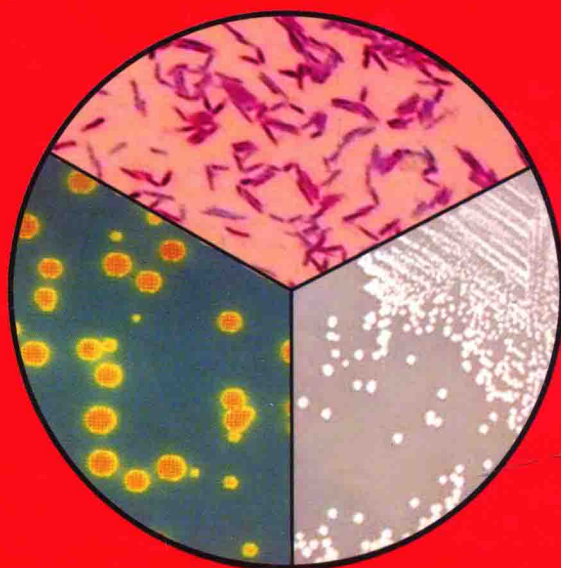


非结核分枝杆菌 与临床感染

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA AND
CLINICAL INFECTIONS

李仲兴 主编



科学出版社

非结核分枝杆菌与临床感染

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA AND
CLINICAL INFECTIONS

李仲兴 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书主要介绍缓慢生长和快速生长的非结核分枝杆菌及其所引起的各种感染性疾病,全书共16章。首先介绍非结核分枝杆菌的流行病学,其次讨论病原学及其对抗菌药物的敏感性,再次分别介绍非结核分枝杆菌病、30余种缓慢生长的非结核分枝杆菌及其引起人类的各种临床感染病例和40多种快速生长的非结核分枝杆菌及其所致人类感染的病例,最后介绍非结核分枝杆菌感染的防控措施及实验室安全操作。

本书主要供各级医院临床医师、药师、细菌检验医师、检验师在诊治上述感染工作中参考,对各级疾病预防控制中心的医师和检验师以及医学院校师生也有一定的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

非结核分枝杆菌与临床感染 / 李仲兴主编. —北京:科学出版社,2015.3
ISBN 978-7-03-043694-8

I. 非… II. 李… III. 分枝杆菌-感染-防治 IV. R754

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第048072号

责任编辑:丁慧颖 / 责任校对:刘亚琦

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年3月第一次印刷 印张:22 1/4

字数:540 000

定价:108.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《非结核分枝杆菌与临床感染》编写人员

主 编 李仲兴

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 悦	王 鑫	王秀华	王建升
史利克	冯 刚	吕翠环	刘 燕
刘丽霞	李 玮	李仲兴	李志荣
李继红	杨 靖	杨永昌	杨宝友
杨敬芳	时东彦	宋文杰	张明明
张金艳	郑和平	赵建宏	秦金喜
强翠欣	魏宏莲		

前 言

近年来,由于国内连续多起非结核分枝杆菌感染的暴发流行,如1998年深圳市妇儿医院发生了168例妇科和外科手术术后非结核分枝杆菌感染的病例,相继在福建的南平市(53例)、河北的辛集市(34例)等地发生了上述感染的暴发流行。而且病程长,有的长达1年以上,治疗十分困难,严重地威胁人民的健康。由于国内尚无记载非结核分枝杆菌感染及其治疗的专著,临床医护人员大多不具备处理此类感染的知识,发生感染暴发时由于患者多且诊断不明,患者得不到正确治疗,不仅不能及时治愈还给患者及其家庭增加了经济负担。国内亟需一本专门介绍非结核分枝杆菌及其感染的专著,因此,我们收集了国内外有关资料,编著本书。由于临床医学研究在不断发展,非结核分枝杆菌感染领域也在飞速发展,而且从人体的各种标本中不断分离出新的非结核分枝杆菌,其分类和命名也在不断变化,尤其是非结核分枝杆菌的许多种别,经16S rRNA基因测序证明在系统发生学上的不同,而不断出现新的种别。

本书收集了近年来国内外引起人类各种感染的非结核分枝杆菌,主要介绍缓慢生长和快速生长的非结核分枝杆菌及其所引起的各种感染,全书共16章。首先,介绍非结核分枝杆菌的流行病学;其次,讨论病原学及其对抗菌药物的敏感性;第三,介绍非结核分枝杆菌病;第四,叙述缓慢生长的非结核分枝杆菌及其引起的各种临床感染;第五,介绍快速生长的非结核分枝杆菌及其感染人类的情况;最后,介绍非结核分枝杆菌感染的防控措施及实验室安全操作。

第一章,主要介绍非结核分枝杆菌的流行病学,使读者了解非结核分枝杆菌的传染源。非结核分枝杆菌广泛存在于自然界,包括在土壤、尘埃、水(淡水和海水)和其他外界环境中均可存在,有的存在于猪、牛、鸡和野生动物等体内,可经水、空气和皮肤等传播途径进行传播而感染,人类各年龄组均可发生感染。

第二~四章,主要介绍非结核分枝杆菌的病原学,以及非结核分枝杆菌对抗菌药物的敏感性。本部分非常重要,是本书的第一个核心部分,因为非结核分枝杆菌病的诊断、疗效观察和转归均需要病原学依据。病原学诊断在非结核分枝杆菌病的确诊方面异常重要,因为有许多感染性疾病的临床表现,几乎很难鉴别,主要靠病原学诊断和鉴别诊断。在本部分,首先介绍其分类情况,按其生长速度分为缓慢生长和快速生长非结核分枝杆菌两大类;其次讨论其生物学特性及其鉴定方法,包括分离培养与鉴定,着重介绍大多数临床实验室所能做到的表型鉴定方法,其中也讨论一些分子生物学的方法,如16S rRNA测序和23S rRNA测序方法等,但这些方法主要应在参考实验室中进行。最后主要介绍非结核分枝杆菌对抗菌药物的敏感性,包括药敏试验方法,以及国内外近年来报道的缓慢生长和快速生长非结核分枝杆菌对抗菌药物的敏感和耐药谱型,临床医师在治疗非结核分枝杆菌病选用抗菌药物时作为参考。

第五章,介绍非结核分枝杆菌病,包括缓慢生长的非结核分枝杆菌病和快速生长的非结核分枝杆菌病,首先介绍缓慢生长非结核分枝杆菌病的病原学、发病机制、病理改变、临

床表现、临床感染类型、诊断(包括诊断标准)和治疗等;其次介绍快速生长的非结核分枝杆菌病,主要有病原学、临床表现、感染类型(包括播散性疾病、皮肤软组织感染、手术后感染、肺部感染、菌血症等)、组织病理学、诊断、治疗和转归等。

第六~十四章是本书的第二个核心部分,除了介绍国内外近年来报道的非结核分枝杆菌及其生物学特性和对抗菌药物的敏感性外,用较大篇幅介绍近年来报道的感染病例,主要供各科临床医师在诊治由这些非结核分枝杆菌所引起的感染中参考,这些病例大多是近年来国内外发表的病例。对诊治由这些非结核分枝杆菌所引起的各种感染有较高的参考价值,但是,因为每个国家的情况和条件不同,在我们诊治上述各种感染的工作中参考时要根据患者的具体病情,灵活运用,不能生搬硬套。

第六~八章,主要介绍缓慢生长的非结核分枝杆菌及其感染,如鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、嗜血分枝杆菌和日内瓦分枝杆菌等 30 多种别,介绍这些非结核分枝杆菌的名称来源,生物学特性及其抗菌药物的敏感性,以及引起人类的各种感染,包括典型病例介绍等。上述内容对临床医师诊断和治疗此类感染具有重要的参考价值。

第九~十四章,主要介绍快速生长的非结核分枝杆菌及其引起的各种临床感染。如偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、外来分枝杆菌、塞内加尔分枝杆菌、休斯敦分枝杆菌和马德里分枝杆菌等 40 余种快速生长的分枝杆菌,也讲述了其生物学特性和引起人类的各种感染,包括典型病例介绍,希望对医护人员诊治快速生长的分枝杆菌感染有所帮助。

第十五章,主要介绍非结核分枝杆菌感染的预防和控制措施。同时,细菌检验人员必须了解自己的每一项工作的重要性,它关系到患者的诊断、治疗和转归,加深对细菌检验工作的责任感,更需要实验室与临床医师密切合作,同时,要做好对非结核分枝杆菌感染的预防和控制工作,作为临床细菌检验人员也必须了解患者的临床情况,尤其是对重症感染的病人,以期尽快做出正确诊断和治疗。

第十六章,主要介绍实验室获得性感染及其预防和控制。由于从事非结核分枝杆菌实验室检测的人员,长年工作在实验室,每天要接触大量的非结核分枝杆菌感染患者的临床标本,包括患者的痰、支气管灌洗液、脓液、尿液、胃吸出物、粪便等标本,这些标本含有大量的结核、非结核分枝杆菌,以及其他细菌,不小心就会发生感染,国际上已有许多实验室人员感染的报道,危害实验室工作人员的健康。为此,必须将“实验室获得性感染的预防和控制”作为专章来介绍。介绍实验室感染的现状、感染的原因,以及预防和控制实验室感染的各种措施,以减少和尽可能不发生实验室人员感染,来保护实验室工作人员的健康。

本书主要供各级医院细菌检验医师、检验师(士)、各科临床医师和药师在诊治非结核分枝杆菌感染工作中参考,对疾病预防控制中心的细菌检验人员和检验医学专业的大专院校师生也有一定的参考价值。

本书编写过程中虽收集了国内外近期文献资料,但由于编写的时间仓促和水平所限,尤其是涉及临床各个专业的感染病例,疏漏和不足在所难免,恳请专家和读者批评指正。

李仲兴

2014年9月11日

目 录

第一章 流行病学	(1)
第一节 传染源	(1)
第二节 传播途径	(3)
第三节 易感人群	(4)
第四节 流行特征	(4)
第五节 流行病学调查实例	(5)
第二章 病原学	(15)
第一节 分类	(15)
第二节 分枝杆菌的主要种别	(17)
第三节 分枝杆菌的生长特性	(20)
第四节 缓慢生长分枝杆菌的生物学特性	(21)
第五节 快速生长非结核分枝杆菌的生物学特性	(23)
第六节 分枝杆菌与分枝菌酸	(25)
第七节 非结核分枝杆菌的分离培养	(26)
第三章 非结核分枝杆菌的鉴定	(34)
第一节 分枝杆菌属的鉴定	(34)
第二节 结核分枝杆菌群与非结核菌群的鉴别	(35)
第三节 临床标本中常见非结核分枝杆菌的鉴定	(36)
第四节 非结核分枝杆菌的鉴定试验	(46)
第五节 分子生物学鉴定	(57)
第四章 非结核分枝杆菌对抗菌药物的敏感性和耐药谱型	(64)
第一节 非结核分枝杆菌对抗菌药物的敏感性测定方法	(64)
第二节 非结核分枝杆菌对抗菌药物的敏感和耐药谱型	(71)
第三节 抗菌药物对缓慢生长非结核分枝杆菌的抗菌活性	(75)
第四节 抗菌药物对快速生长非结核分枝杆菌的抗菌活性	(78)
第五章 非结核分枝杆菌病	(90)
第一节 缓慢生长分枝杆菌引起的疾病	(90)
第二节 快速生长分枝杆菌引起的疾病	(96)
第六章 鸟分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌等及其感染	(111)
第一节 鸟分枝杆菌复合群及其感染	(111)
第二节 堪萨斯分枝杆菌及其感染	(114)
第三节 海分枝杆菌及其感染	(117)
第四节 溃疡分枝杆菌及其感染	(121)
第五节 嗜血分枝杆菌及其感染	(126)

第六节 慢生黄分枝杆菌及其感染	(134)
第七章 日内瓦分枝杆菌和苏尔加分枝杆菌等及其感染	(142)
第一节 日内瓦分枝杆菌及其感染	(142)
第二节 苏尔加分枝杆菌及其感染	(144)
第三节 蟾蜍分枝杆菌及其感染	(151)
第四节 猿分枝杆菌及其感染	(152)
第五节 三重分枝杆菌及其感染	(155)
第八章 其他缓慢生长分枝杆菌及其感染	(163)
第一节 出众分枝杆菌及其感染	(163)
第二节 安科纳分枝杆菌及其感染	(165)
第三节 亚洲分枝杆菌及其感染	(166)
第四节 半岛分枝杆菌及其感染	(167)
第五节 托斯卡纳分枝杆菌及其感染	(169)
第六节 隐藏分枝杆菌及其感染	(170)
第七节 中庸分枝杆菌及其感染	(173)
第八节 阿尔斯分枝杆菌及其感染	(175)
第九节 副瘰癧分枝杆菌	(176)
第十节 首尔分枝杆菌	(178)
第十一节 布氏分枝杆菌	(180)
第十二节 佛罗伦萨分枝杆菌	(181)
第十三节 哥伦比亚分枝杆菌	(182)
第十四节 希利斯分枝杆菌	(183)
第十五节 爱尔兰分枝杆菌	(184)
第十六节 戈登分枝杆菌	(186)
第十七节 吐火兽分枝杆菌	(187)
第十八节 马赛分枝杆菌	(188)
第十九节 拉提莫分枝杆菌	(190)
第二十节 罗讷分枝杆菌	(190)
第二十一节 波西米亚分枝杆菌及其感染	(190)
第二十二节 微黄分枝杆菌感染	(191)
第九章 偶发分枝杆菌群及其感染	(194)
第一节 分类概况	(194)
第二节 生物学特性	(194)
第三节 对抗生素的敏感性	(195)
第四节 偶发分枝杆菌感染病例报告	(197)
第五节 由偶发分枝杆菌引起感染的暴发流行	(203)
第十章 偶发分枝杆菌第三生物变种复合体及其感染	(206)
第一节 偶发分枝杆菌第三生物变种复合体及其感染	(206)
第二节 外来分枝杆菌及其感染	(208)
第三节 塞内加尔分枝杆菌及其感染	(210)

第四节	猪分枝杆菌及其感染	(211)
第五节	败血分枝杆菌	(213)
第六节	邦克分枝杆菌	(215)
第七节	休斯敦分枝杆菌	(216)
第八节	新奥尔良分枝杆菌	(216)
第九节	布里斯班分枝杆菌	(217)
第十一章	龟-脓肿分枝杆菌群及其感染	(220)
第一节	龟分枝杆菌及其感染	(220)
第二节	脓肿分枝杆菌及其感染	(229)
第十二章	耻垢分枝杆菌群及其感染	(243)
第一节	分类	(243)
第二节	耻垢分枝杆菌及其感染	(243)
第三节	顾德分枝杆菌及其感染	(245)
第四节	沃林斯基分枝杆菌及其感染	(252)
第五节	耻垢分枝杆菌群的分离培养与鉴定	(259)
第十三章	马德里分枝杆菌等快速生长分枝杆菌及其感染	(262)
第一节	马德里分枝杆菌及其感染	(262)
第二节	医院分枝杆菌及其感染	(266)
第三节	产黏分枝杆菌及其感染	(268)
第四节	加那利分枝杆菌及其感染	(269)
第五节	马赛分枝杆菌及其感染	(271)
第六节	耐热分枝杆菌及其感染	(272)
第七节	新金分枝杆菌及其感染	(277)
第十四章	其他快速生长分枝杆菌及其感染	(281)
第一节	巴拉西分枝杆菌及其感染	(281)
第二节	荷尔斯泰因分枝杆菌	(282)
第三节	冬天分枝杆菌及其感染	(283)
第四节	黑森分枝杆菌	(285)
第五节	墙壁分枝杆菌	(286)
第六节	霍氏分枝杆菌	(287)
第七节	新城分枝杆菌	(288)
第八节	赛特港分枝杆菌	(289)
第九节	象分枝杆菌	(290)
第十节	化妆品分枝杆菌	(291)
第十一节	腓特烈斯贝分枝杆菌	(292)
第十二节	嗜鲑分枝杆菌	(293)
第十三节	慕尼黑分枝杆菌	(293)
第十四节	科莫斯分枝杆菌	(294)
第十五节	贝雷斯分枝杆菌	(295)
第十六节	奥布分枝杆菌	(298)

第十七节 博来提分枝杆菌	(299)
第十八节 福西亚分枝杆菌	(301)
第十九节 欧巴涅分枝杆菌	(302)
第二十节 致免疫分枝杆菌及其感染	(302)
第二十一节 乳生分枝杆菌及其感染	(303)
第十五章 非结核分枝杆菌医院感染的预防和控制措施	(305)
第十六章 实验室获得性感染的预防与控制	(309)
第一节 实验室感染的历史与现状	(309)
第二节 实验室感染的原因	(312)
第三节 各类微生物的危险度评估	(315)
第四节 实验室感染的预防与控制	(318)
附录 1 分枝杆菌中英文名称	(329)
附录 2 结核病防治管理办法	(332)
附录 3 关于加强非结核分枝杆菌医院感染预防与控制工作的通知	(338)
附录 4 非结核分枝杆菌病诊断与处理指南	(340)

第一章 流行病学

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)第一次报道^[1]是1884年,是从人类病原性分泌物分离而来的,仅仅2年后,Koch就报道了结核杆菌。早在1980年前,由非结核分枝杆菌引起的疾病只有零星的报道,而且发病往往与环境来源有关^[2]。随着侵入性操作引起的皮肤和伤口感染是非常罕见的($\leq 5\%$),而且仅仅是偶尔涉及非结核分枝杆菌^[3]。最常见的NTM原发性感染主要是快速生长的非结核分枝杆菌,包括龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和偶发分枝杆菌,NTM的出现,作为机会致病菌变得越来越重要,特别是在发达国家,对于免疫功能低下的患者更易发生感染。

非结核分枝杆菌曾被称为非典型抗酸菌(atypical mycobacterium),现在称为非结核分枝杆菌。为了与国际命名相一致,我国于1993年在黄山市召开的非典型抗酸菌会议上,正式将非典型抗酸菌定名为非结核分枝杆菌。非结核分枝杆菌是指结核分枝杆菌复合群(结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌、田鼠分枝杆菌)和麻风分枝杆菌以外的其他分枝杆菌^[4]。

非结核分枝杆菌种类繁多,到目前已有160多个种别,而且新的种别还在不断出现。它们是一群来源于污水、土壤和气溶胶等环境的分枝杆菌,以前曾认为对人类无致病性或致病力很低。现已发现多种非结核分枝杆菌可引起与结核病类似的各种临床感染。流行病学研究表明NTM的感染率日趋上升,在美国及欧洲等国家,由于HIV感染者日趋增多,合并非结核分枝杆菌感染的发病率也随之上升。近年来结核病发病已明显减少,而非结核分枝杆菌感染则呈增多趋势,甚至发生过多起感染的暴发流行。某些发达国家的发病率高达30%。我国由NTM引起的肺部感染及术后伤口感染也在不断增加,且目前尚未被广大临床医师所认识。某些NTM引起的肺部疾病与结核病难以鉴别,有些NTM所致肺病,由于种种原因,被误诊为肺结核。而且此类细菌对大多数抗结核药物和抗生素耐药,故对NTM感染必须引起高度重视,对非结核分枝杆菌的研究也需要进一步加快。

现仅就NTM感染的流行病学、病原学、NTM所引起的疾病,包括缓慢生长的非结核分枝杆菌和快速生长的非结核分枝杆菌引起的疾病,还包括主要非结核分枝杆菌各种别的特性及其引起的感染,以及NTM的预防控制措施和实验室获得性感染等进行探讨,以便使我国在控制非结核分枝杆菌感染方面做出应有的贡献。

第一节 传染源

非结核分枝杆菌广泛存在于自然界,大多数从水和土壤中分出,有的存在于猪、牛、鸡,野生动物如鸟、鱼、灵长类动物等体内^[5]。鸟-胞内分枝杆菌复合体(*Mycobacterium avium* complex, MAC)广泛分布于环境之中,在土壤、尘埃、水和其他环境中均可存在^[6-8]。在美国对鸟分枝杆菌复合体进行了广泛的环境研究,证明MAC在东南地区的天然水中生长良好,尽管MAC是家禽(包括鸡、火鸡、鹅、鸭等)和猪的致病菌,然而血清学研究表明从动物传播到人,在人类感染中并不多见,天然水是人类发生MAC感染的储存所。MAC可存在于自来

水,有研究证明,在艾滋病患者的 MAC 感染中,有的则是从医院自来水中获得的。水也是其他 NTM 种别包括海分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌的感染来源,因此,水、土壤和气溶胶是非结核分枝杆菌的感染来源,已引起多起感染的暴发流行^[9],也包括由快速生长分枝杆菌引起医院内感染的暴发流行。

溃疡分枝杆菌感染大多发生于热带地区的雨季过后。推测溃疡分枝杆菌从土壤进入河流、湖泊,当人吸入含有细菌的气溶胶时即可被感染。瘰癧分枝杆菌可从奶制品、土壤、水中分离到;海分枝杆菌可在鱼塘、游泳池分离出;耻垢分枝杆菌则是人体泌尿生殖道菌群中的一部分。一般认为人是从环境中感染 NTM 而患病。动物也可能成为传染源之一。

快速生长分枝杆菌,如偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌,也可存在于土壤和天然水中。医院发生感染暴发流行的调查证明,自来水、自来水制成的冰、透析用水、用蒸馏水制成的各种溶液包括甲紫溶液等,则通常是这些分枝杆菌的感染来源^[10]。

2006 年罗德泉等报道^[11]了对深圳市各种环境进行非结核分枝杆菌的调查,来了解深圳市非结核分枝杆菌主要分布情况,采集深圳市的几家大的市属医院和各区人民医院的处理前后污水以及医院候诊室、病房、输液室的空调过滤网灰尘,另外采集各区有代表性的居民生活区明沟污水和各区农贸市场的污水(特别是肉类、禽类、鱼类摊档的污水),进行非结核分枝杆菌培养。结果表明,各样本培养的阳性率医院污水处理前为 87.5%(处理后为 37.5%)、医院空调为 6.3%、农贸市场污水为 54.5%、居民区生活污水为 70.3%、沐浴场海水为 25%、生态区海水为 0、沙滩沙为 0、宾馆喷泉为 12.5%、生活区水景池水为 0、居民游泳池水为 0、山泉水和井水为 0(表 1-1-1)。

表 1-1-1 不同场所采集标本的分枝杆菌培养结果

采样地点	采样点数	标本数(份)	阳性数(%)
医院污水处理前	8	8	7(87.5)
医院污水处理后	8	8	3(37.5)
医院空调	10	32	2(6.3)
菜市场污水	5	22	12(54.5)
居民明沟污水	8	37	26(70.3)
海滨浴场海水	2	4	1(25.0)
红树林生态区海水	1	5	0
沙滩沙	2	2	0
宾馆喷泉	16	16	2(12.5)
居民区水景水池	4	4	0
居民游泳池	5	5	0
山泉水、井水	2	2	0
合计	71	145	53(36.6)

作者认为环境非结核分枝杆菌在医院污水、居民区明沟污水、农贸市场污水存在较多,应引起重视,应采取有效措施,保护人群的身体健

2007 年陈雪等报道^[12]了养鱼水中非结核分枝杆菌(NTM)的分布情况,对 30 份市售养鱼水中进行了检测,通过分离培养和生化反应初步鉴定,然后从培养菌落中提取 DNA,PCR

扩增 65kD 分枝杆菌抗原,扩增产物:①分别应用两种限制性内切酶 *BstE* II 和 *Hae* III 酶切,然后进行琼脂糖凝胶电泳和限制性片段长度多态性分析(PRA);②直接测序。结果表明 30 份市售养鱼水中 29 份样本分枝杆菌培养阳性,其中 6 份样本分别生长出两种形态性状完全不同的菌落,共分离出 35 株分枝杆菌,表型特征均符合 NTM。理化性质、PRA 和测序鉴定发现:戈登分枝杆菌 8 株(23%)、龟-偶然分枝杆菌复合群 8 株(23%)、日内瓦分枝杆菌 9 株(26%)、不产色分枝杆菌 1 株,其余 9 株未鉴定到种。结论为 NTM 广泛存在于市售养鱼水中,分子生物学方法与常规细菌学鉴定可互相补充,提高鉴定的正确性。

第二节 传播途径

人与人之间传播 NTM 极为罕见。通常是从环境中获得 NTM 而发生感染。

1. 经空气传播 空气中气溶胶内和附着于尘埃上的 NTM 被人吸入,是人类感染 NTM 的重要传播途径。在沿海地区胞内分枝杆菌感染率高,通常是风浪吹起小水花、雾气飘至近海陆地而被人们吸入所致。正常人呼吸道可有 NTM 定植,当机体抵抗力强、呼吸道及口腔卫生状况好时可不发生感染,反之则可发生感染而致病。

2. 经水源传播 Wendt 等^[13]报道从雨水、河水及其所产生的气溶胶,均可分离出非结核分枝杆菌,MAC、蟾蜍分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌等可生存于饮用水中,一些 NTM 对重金属如锌有代谢需要,可生存于自来水镀锌管道中。海分枝杆菌存在于水中,人类可通过在水中工作或在游泳池游泳而感染。蟾蜍分枝杆菌是一种嗜热菌,生存于供热水的管道中。人通过饮水而引起胃肠道疾病。调查表明,自来水、自来水制成的冰块、透析用水、制作溶剂用的蒸馏水中的 NTM 是医院内感染的病原菌来源。

3. 经皮肤感染 在游泳池、鱼塘等处的海分枝杆菌,可通过皮肤创伤感染人体,引起皮肤及软组织感染。如海分枝杆菌引起渔民、水族馆工作人员和游泳者的游泳池肉芽肿。在被鱼刺伤、甲壳类钳夹也可引起皮肤 NTM 感染。溃疡分枝杆菌通过足底刺伤、手术后伤口感染而发病。偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌感染可通过注射器或注射液污染而发生感染暴发流行。有文献报道,自 20 世纪 70 年代中期至 1996 年,国外文献报道至少有 25 起 NTM 医院感染暴发事件,每起 3~298 例病例不等,均为快速生长分枝杆菌,尤以龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌最常见^[10]。Borghans 等 1973 年报道了一起因注射疫苗后发现注射部位皮肤、软组织脓肿的暴发流行,是在北爱尔兰的一个诊所,进行幼儿的白喉-百日咳-破伤风-脊髓灰质炎疫苗的预防注射,在注射后的 1~13 个月(平均 3 个月)后,有 50 名幼儿发生了注射后脓肿。在我国 1998 年也发生过两起注射后脓肿的暴发,均因注射时消毒、无菌操作不当,而发生由偶发分枝杆菌和脓肿分枝杆菌引起的注射后皮肤、软组织脓肿的暴发流行。

此外,某些机械亦可被污染而成为传染途径。据 Laussucq 等报道在 1985 年 9 月 24 日~1986 年 2 月 13 日由于外来分枝杆菌污染了制冰机,致使 30 例患者和 1 名雇员发生感染,从 30 名患者和 1 名雇员分离到 40 株外来分枝杆菌(其中 39 株从痰、1 株从支气管灌洗液中分离出来),平均年龄 62 岁(32~80 岁)。这些患者中有的有基础疾病,5 名艾滋病患者,1 名患者与艾滋病相关,癌症患者 2 名,慢性肺梗死患者 9 名。

第三节 易感人群

各年龄组均可感染,男性略高于女性,男性年龄大于10岁、多次肌内注射和皮下注射是NTM病发病的相关危险因素^[10]。MAC、堪萨斯分枝杆菌感染可发生于免疫力正常的人,播散性感染多见于免疫力低下人群,如HIV感染、肿瘤患者、长期应用肾上腺皮质激素或免疫抑制剂者。播散性感染有许多报道,1995年由Springer等^[14]报道2例由出众分枝杆菌引起播散性感染的患者,其中1名为24岁的艾滋病患者。2001年Tortoli等^[15]第一次报道了由安格纳分枝杆菌(*M. doricum*)引起一名艾滋病患者发生播散性感染。NTM引起的颈淋巴结炎则多见于儿童。在患呼吸道疾病如肺结核、支气管扩张、肺囊性纤维化、慢性支气管炎等患者,易于患呼吸道NTM感染。日本肺结核患者群中MAC感染发病率为18.7/10万,比一般人群高10倍。美国报道在HIV阳性人群中MAC感染率95%以上。NTM病发病率是指人群中发生NTM病比例,而NTM感染率是指人群中PPD-NTM阳性人数比例,不一定发生NTM病。

第四节 流行特征

1. 分布 世界各国由于地理位置、环境和气候的不同,其经济、文化水平、医疗条件的差别,对非结核分枝杆菌病的调查方法和标准也不一样,NTM病的流行情况千差万别。在发达国家,结核病发病趋向下降,而NTM感染有增加的趋势。尽管结核病的发病率在逐渐下降,但NTM病的发病率几乎一直保持在同一水平。临床上NTM病的检出率增加,与应用现代细菌学和分子生物学技术的快速、准确有关^[16]。美国全国PPD-NTM测试表明,NTM感染率为2/10万。日本1971年NTM病发率为0.82/10万,1997年为3.52/10万。在荷兰、俄罗斯、匈牙利、德国NTM病发病率也逐年上升。

我国1979年进行了第一次全国结核病流行病学抽样调查,发现山东、山西、江苏、吉林、陕西、湖南、上海、北京六省二市的682株抗酸杆菌中的NTM检出率为4.3%。1990年对27个省、市、自治区进行了第三次全国结核病流行病学抽样调查,结果表明NTM总感染率为15.4%。其中感染率最高的省份为浙江省(44.9%),海南省次之(43.8%),西藏自治区的NTM感染率最低,为1.9%。总的趋势是南方高于北方,沿海高于内地,气候温和地区高于寒冷地区。感染率随年龄增长而上升,60岁开始下降。性别和民族与NTM感染率之间无明显关系。

2002年杨新春等报道了^[17]1997~1999年共调查7609人,PPD-T平均阳性率为15.4%,PPD-B平均阳性率10.9%。河南各地区非结核分枝杆菌感染率:3年间各地区平均感染率南阳为10.7%,安阳为16.9%,新乡、焦作均为12.3%,驻马店为20.54%,开封为3.31%,洛阳为2.99%。国内高三友等^[18]在1996年调查了河南省中学生3204人NTM感染情况,感染率5.34%~6.51%。

2. 菌种分布 1979~1980年美国CDC(Centers for Disease Control)调查各州的分枝杆菌实验室从患者分离的分枝杆菌数,1980年共报告了32000株分枝杆菌,其中2/3是结核分枝杆菌,在非结核分枝杆菌中,鸟分枝杆菌复合群占61%,快速生长分枝杆菌占19%,堪萨斯分枝杆菌占10%,其余10%是其他人类潜在的致病性分枝杆菌^[19,20]。

1987年O'brien等^[21]报道1981~1983年,收集了对5469例患者人口学统计、临床和实验室信息,结果表明在这些致病性非结核分枝杆菌中,最常见的是鸟分枝杆菌复合群,其次是堪萨斯分枝杆菌、偶发分枝杆菌、瘰癧分枝杆菌和龟分枝杆菌。几乎90%是从呼吸道标本中分离而来。NTM病的发病率最高的是鸟分枝杆菌复合群引起的疾病(1.3/10万),其次是堪萨斯分枝杆菌病(0.3/10万)和偶发-龟分枝杆菌病(0.2/10万)。

引起NTM肺病的非结核分枝杆菌分布有明显的地域差异,I群中以堪萨斯分枝杆菌感染为主,主要见于北美和欧洲西北部。Ⅱ群中以瘰癧分枝杆菌为主,流行于澳大利亚、美国、日本及罗马尼亚。Ⅲ群中以鸟-胞内分枝杆菌群为代表,多见于澳大利亚、日本、美国东南部、捷克和斯洛伐克等。溃疡分枝杆菌见于热带地区,如澳大利亚、非洲中部。Ⅳ群在世界各地均有,在我国较多见^[5]。

第五节 流行病学调查实例

一、美国对非结核分枝杆菌的调查情况

美国对非结核分枝杆菌做过几次全国性调查,这次调查是从1981年10月1日~1983年9月30日,从美国46个中心、33个州和华盛顿哥伦比亚特区共收到了5469例非结核分枝杆菌病的病例报告,报告来自26个州和20个地方卫生部门,主要收到4262例病例及详细病例1207例,共5469个病例。

在O'brien等统计的这5469株非结核分枝杆菌中,以MAC最为常见,占有所有报告的一半。其次为堪萨斯分枝杆菌占12%和偶发分枝杆菌占10%,是第二位最常见的种别,不常见的非结核分枝杆菌占15%,痰是非结核分枝杆菌最常见的分离来源,占有所有标本的78%(表1-5-1)。这次调查中非结核分枝杆菌的分布与1979~1980年CDC的调查相似。

表 1-5-1 1981 年 10 月~1983 年 9 月分离的 5469 株 NTM 种别及标本来源

	鸟分枝杆菌	堪萨斯分枝杆菌	偶发分枝杆菌	瘰癧分枝杆菌	龟分枝杆菌	蟾蜍分枝杆菌	猿分枝杆菌	海分枝杆菌	斯氏分枝杆菌	其他分枝杆菌	未定种分枝杆菌	非致病分枝杆菌	总数(%)
痰	2143	547	453	157	137	55	56	3	10	5	40	641	4247(77.6)
支气管灌洗液	310	51	23	17	9	5	5	0	0	0	8	74	502(9.2)
胃吸出物	18	7	3	3	1	1	2	8	0	0	1	7	51(0.9)
肺组织	27	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	32(0.6)
皮肤	7	5	2	1	3	0	0	19	1	1	1	2	42(0.8)
淋巴结	97	11	6	18	0	2	1	5	0	0	2	5	147(2.7)
尿液	38	7	9	11	2	4	1	1	0	0	4	35	122(2.1)
其他组织	73	25	10	4	15	6	1	20	1	0	2	8	165(3.0)
其他体液	21	8	12	1	8	0	1	4	2	0	2	14	73(1.3)
未知	24	6	10	1	2	0	0	0	0	0	3	52	98(1.8)
总数	2758	668	529	214	178	73	67	60	14	6	64	838	5469
患病率(%)	47	75	18	22	38	25	21	88	57	17	14	8	38

摘自 O'brien. Am Rm Respir Dis, 1987, 135:1007-1014。

按照非结核分枝杆菌病的定义,收到 2097 例非结核分枝杆菌病的报告,占有所有报告的 38%。2097 例非结核分枝杆菌感染患者中分离的分枝杆菌种别及标本来源见表 1-5-2。在这些标本中,从肺组织、淋巴结、皮肤、其他组织和体液中分离的非结核分枝杆菌,无疑是致病性非结核分枝杆菌,因为采集标本的这些部位通常是无菌的。其他标本如痰、支气管灌洗液和胃吸出物就差一些。

表 1-5-2 2097 例非结核分枝杆菌病患者的分枝杆菌种别及标本来源

	鸟分枝 杆菌	堪萨斯分 枝杆菌	偶发分 枝杆菌	瘰癧分 枝杆菌	龟分枝 杆菌	蟾蜍分 枝杆菌	猿分枝 杆菌	海分枝 杆菌	斯氏分 枝杆菌	嗜血分 枝杆菌	总数(%)
痰	967	417	60	22	36	7	9	2	4	0	1524(72.7)
支气管灌洗液	91	30	5	0	3	2	2	0	0	0	133(6.3)
胃吸出物	5	2	0	0	1	0	0	3	0	0	11(0.5)
肺组织	27	1	1	1	1	0	0	0	0	0	31(1.5)
皮肤	7	5	2	1	3	0	0	19	1	1	39(1.9)
淋巴结	97	11	6	16	0	2	1	5	0	0	140(6.7)
尿液	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4(0.2)
其他组织	73	25	10	4	15	6	1	20	1	0	155(7.4)
其他体液	21	8	12	1	8	0	1	4	2	0	57(2.7)
未知	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.1)
总数	1293	500	96	47	67	18	14	53	8	1	2097
百分率(%)	61.7	23.8	4.6	2.2	3.2	0.9	0.7	2.5	0.4	0.0	

摘自 O'brien. Am Rm Respir Dis, 1987, 135:1007-1014。

2097 例非结核分枝杆菌感染患者的年龄、性别、种族和常住地的情况见表 1-5-3。男性占有所有患者的 59%,除猿分枝杆菌病和龟分枝杆菌病外,其他分枝杆菌病男性均多于女性。从年龄来看,平均年龄是 60 岁。

表 1-5-3 2097 例非结核分枝杆菌病患者的年龄、性别、种族及居住情况统计

	鸟分枝 杆菌	堪萨斯分 枝杆菌	偶发分 枝杆菌	瘰癧分 枝杆菌	龟分枝 杆菌	蟾蜍分 枝杆菌	猿分枝 杆菌	海分枝 杆菌	斯氏分 枝杆菌	嗜血分 枝杆菌	总数
性别											
男	714	348	50	30	25	10	5	41	8	0	1231
女	577	152	46	17	42	8	9	12	0	1	864
未知	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
年龄											
0~14 岁	106	6	7	15	1	1	1	1	0	0	138
15~29 岁	36	24	7	3	5	0	1	14	1	0	91
30~44 岁	89	79	15	8	6	1	0	11	1	1	211
45~59 岁	329	153	13	7	17	6	2	12	3	0	542
60~74 岁	446	157	30	9	23	7	8	6	2	0	688
75 岁及以上	257	73	19	5	14	2	2	2	0	0	374

续表

	鸟分枝 杆菌	堪萨斯分 枝杆菌	偶发分 枝杆菌	瘰癧分 枝杆菌	龟分枝 杆菌	蟾蜍分 枝杆菌	猿分枝 杆菌	海分枝 杆菌	斯氏分 枝杆菌	嗜血分 枝杆菌	总数
平均年龄	57.8	56.5	55.2	38.5	58.8	58.9	58.8	42.7	51.1	0	56.7
种族											
黑种人	131	108	16	11	2	1	0	2	1	1	273
白种人	1064	366	60	27	57	15	11	41	6	0	1647
西班牙人	32	18	10	4	2	0	2	1	0	0	69
印第安/阿拉斯加人	9	1	1	0	0	0	0	0	0	0	11
亚洲人	17	2	1	1	3	0	0	1	1	0	26
未知	40	5	8	4	3	2	1	8	0	0	71
居住地											
城市	838	388	69	34	38	15	12	28	5	1	1428
乡村	372	80	18	12	21	1	1	15	3	0	523
未知	83	32	9	1	8	2	1	10	0	0	146

摘自 O'brien. Am Rm Respir Dis, 1987, 135: 1007-1014。

分离到分枝杆菌的所有病例(5437 例)的性别、年龄、种族及居住地等人口学统计资料列于表 1-5-4。男性占 57%,女性占 42%,平均年龄为 60 岁,75 岁以上占 24%,在种族上以白种人最多,从居住地来看,以居住在城市的较多,占有所有病例的 68%。

表 1-5-4 1981 年 10 月~1983 年 9 月收到 NTM 报告的标本来源及种别

	鸟分 枝杆 菌	堪萨 斯分 枝杆 菌	偶发 分枝 杆菌	瘰癧 分枝 杆菌	龟分 枝杆 菌	蟾蜍 分枝 杆菌	猿分 枝杆 菌	海分 枝杆 菌	苏尔 加分 枝杆 菌	其他 致病 分枝 杆菌	未定 种分 枝杆 菌	非致 病分 枝杆 菌	总数 (%)
性别													
男	1404	463	308	136	90	45	35	44	11	3	42	528	3109(57)
女	1325	204	218	77	86	26	32	16	3	3	319	267	2276(42)
未知	29	1	3	1	2	2	0	0	0	0	1	13	52(1)
年龄													
0~14 岁	118	8	16	15	1	1	3	1	0	1	1	3	173(3)
15~29 岁	73	26	31	12	12	1	1	15	1	0	4	39	215(4)
30~44 岁	174	103	65	27	21	3	3	12	2	1	4	79	494(10)
45~59 岁	559	190	106	42	29	19	9	13	5	1	9	177	1159(23)
60~74 岁	964	207	186	64	65	25	30	9	5	2	25	266	1846(36)
75 岁及以上	696	116	99	45	41	18	19	2	0	1	10	149	1196(24)
平均年龄	61.9	57.9	58.5	56.1	60.9	65.1	64.4	43.8	53.8	54.0	60.3	60.2	60.4
种族													
黑种人	256	131	105	41	16	6	0	2	1	3	4	119	684(13)
白种人	2110	479	314	134	127	44	49	47	9	1	35	462	3811(70)