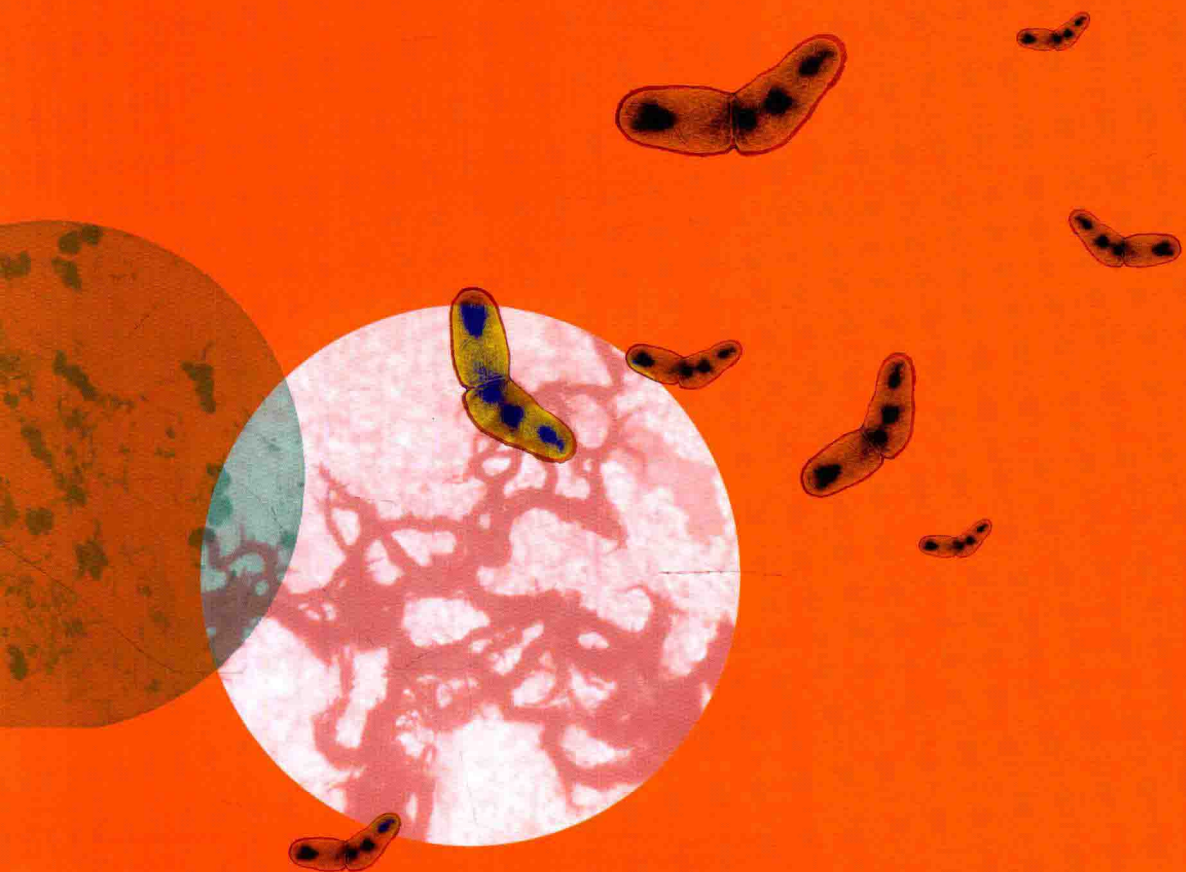


非结核分枝杆菌病 诊断与治疗

主编 初乃惠 段鸿飞



0000 0000_0064 2254



激活码

扫码获取人卫
临床 / 用药助手

人民卫生出版社

非结核分枝杆菌病 诊断与治疗

主 编 初乃惠 段鸿飞

副主编 张宗德 陈晓红 黄海荣 卢水华 沙 巍 聂文娟

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

车南颖 (首都医科大学附属北京胸科医院)

陈 曦 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

陈晓红 (福建省福州肺科医院)

初乃惠 (首都医科大学附属北京胸科医院)

杜凤娇 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

段鸿飞 (首都医科大学附属北京胸科医院)

韩 毅 (首都医科大学附属北京胸科医院)

贺 伟 (首都医科大学附属北京胸科医院)

黄海荣 (首都医科大学附属北京胸科医院)

黄 威 (上海市公共卫生中心)

黄银霞 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

霍凤敏 (首都医科大学附属北京胸科医院)

荆 玮 (首都医科大学附属北京胸科医院)

李卫民 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

李自慧 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

刘晓清 (中国医学科学院北京协和医院)

刘忠泉 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

卢水华 (上海市公共卫生中心)

吕平欣 (首都医科大学附属北京胸科医院)

聂文娟 (首都医科大学附属北京胸科医院)

潘丽萍 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

沙 巍 (上海市肺科医院)

孙照刚 (首都医科大学附属北京胸科医院)

谭守勇 (广州胸科医院)

唐神结 (首都医科大学附属北京胸科医院)

王桂荣 (首都医科大学附属北京胸科医院)

肖和平 (上海市肺科医院)

杨 磊 (首都医科大学附属北京胸科医院)

原 梅 (山西省运城市第一医院)

张海青 (首都医科大学附属北京胸科医院)

张立群 (首都医科大学附属北京胸科医院)

张宗德 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)

郑晓静 (北京市结核病胸部肿瘤研究所)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

非结核分枝杆菌病诊断与治疗 / 初乃惠, 段鸿飞主
编. —北京: 人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-27881-2

I. ①非… II. ①初…②段… III. ①分枝杆菌-诊
疗 IV. ①R378.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 294258 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

非结核分枝杆菌病诊断与治疗

主 编: 初乃惠 段鸿飞

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 15

字 数: 365 千字

版 次: 2019 年 1 月第 1 版 2019 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-27881-2

定 价: 62.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

非结核分枝杆菌病与结核病具有相同的临床表现、病理特点和影像特点，长期以来，将非结核分枝杆菌病误诊为结核病屡见不鲜。尤其是随着免疫抑制人群的增多和人口老龄化，使非结核分枝杆菌病越来越成为突出的临床问题。随着分子生物学技术用于非结核分枝杆菌病的诊断，推动了非结核分枝杆菌病基础研究为常规诊疗服务，成为科技进步推动诊疗水平提高的范例。

初乃惠教授和段鸿飞主任医师主编的《非结核分枝杆菌病诊断与诊疗》集基础研究、诊断和治疗于一体，参与著书的三十多名作者来自结核病领域和感染病领域，长期从事于临床和科研一线，在忙碌的日程中不吝心时之劳苦，总结研究工作经验，翻阅国内外文献之精华，执笔伏砚，辛勤耕耘，垦出一片知识之田，把厚实的学术之果奉献在读者面前。面对充满作者心血的《非结核分枝杆菌病诊断与治疗》著作，让我们细细品味这果实的甘甜，思索作者历尽的艰辛，悟出学术成功之路，共同迈进控制疾病的远大目标。

许绍发
2018年3月

前言

非结核分枝杆菌病与结核病具有相同的临床特点、细菌形态、病理特点和影像特点，在结核病高负担国家，非结核分枝杆菌病被误诊为结核病屡见不鲜。随着人口老龄化和免疫抑制人群的增多，非结核分枝杆菌病越来越成为突出的临床问题，尤其是近年来医院内和美容机构的非结核分枝杆菌病暴发，更引起社会各界对这一疾病的关注。

随着分子生物学技术用于分枝杆菌的菌种鉴定，使分枝杆菌的菌种鉴定更快速、准确，使菌种鉴定技术服务于临床常规诊疗成为可能，大大推动了我们对这一领域的认识水平。而随着全基因组测序技术用于非结核分枝杆菌病传播的研究，则使我们更深入了解非结核分枝杆菌病传播的机制。

但是，目前国内还没有相应专著对该领域的研究进行全方位的展示，因此，我们认为有责任、有必要向同道展现将这一领域的研究现状和发展趋势。一年多以来，经过有关专家认真研讨、搜集资料、悉心设计，结合自己的实践经验，分工执笔，终于完成了本书的撰写工作，我们期待读者在阅读本书时不仅能全面了解这一领域的基本知识、基本理论和最新进展，还能深入思考、潜心研究，明疾病发生之道，优诊疗方法之术。

《非结核分枝杆菌病诊断与治疗》是集体合作的结晶，但由于我们限于学识水平与经验，不妥之处在所难免，恳请专家与读者批评指正；又由于作者们来自各单位、交流与沟通不够，内容重复或论点不同也可能存在，也希望读者不吝赐教。

初乃惠 段鸿飞
2018年3月

目 录

● 基础篇

第一章 非结核分枝杆菌的基本结构与特性	2
第一节 非结核分枝杆菌的分类与主要种别	2
第二节 非结核分枝杆菌的基本结构	4
第三节 缓慢生长非结核分枝杆菌的生物学特性	5
第四节 快速生长非结核分枝杆菌的生物学特性	10
第五节 非结核分枝杆菌的致病性与院内消毒剂抵抗	14
第二章 非结核分枝杆菌的分子生物学	17
第一节 鸟分枝杆菌	19
第二节 胞内分枝杆菌	23
第三节 脓肿分枝杆菌	24
第四节 堪萨斯分枝杆菌	28
第五节 偶发分枝杆菌	30
第六节 龟分枝杆菌	32
第七节 耻垢分枝杆菌	34
第八节 海分枝杆菌与溃疡分枝杆菌	36
第三章 非结核分枝杆菌病的发病机制	43
第四章 非结核分枝杆菌与环境	49

● 临床篇

第五章 非结核分枝杆菌病的病理学诊断	66
第一节 非结核分枝杆菌病的病理变化	66
第二节 非结核分枝杆菌病的病理学诊断方法	68
第三节 非结核分枝杆菌病与其他肉芽肿性疾病的鉴别诊断	69
第六章 非结核分枝杆菌的菌种鉴定技术	72
第一节 非结核分枝杆菌的分类	72
第二节 分枝杆菌的菌种鉴定	73
第七章 非结核分枝杆菌肺病的影像学表现	85
第一节 非结核分枝杆菌肺病的基本影像学表现	85
第二节 常见非结核分枝杆菌肺病的影像学表现	92
第三节 非结核分枝杆菌肺病的影像鉴别诊断	98
第八章 非结核分枝杆菌病的免疫学诊断	102
第一节 免疫学诊断简介	102
第二节 免疫学诊断方法	103
第九章 非结核分枝杆菌病的诊断	112
第十章 非结核分枝杆菌肺病	120
第一节 非结核分枝杆菌肺病的发生机制和流行病学	120
第二节 非结核分枝杆菌肺病的临床特点	123
第三节 非结核分枝杆菌肺病的诊断	125
第四节 非结核分枝杆菌肺病的治疗	130
第十一章 非结核分枝杆菌的皮肤软组织病变	141
第十二章 非结核分枝杆菌淋巴结炎的诊断和治疗	151
第十三章 非结核分枝杆菌与大环内酯类药物耐药	155
第十四章 免疫抑制人群的非结核分枝杆菌病	160
第一节 流行病学	161
第二节 发病机制	164
第三节 临床表现	165
第四节 诊断	167
第五节 治疗	168

第六节 预后	170
第十五章 非结核分枝杆菌病与艾滋病	172
第一节 概述	172
第二节 艾滋病患者不同类型的非结核分枝杆菌病	177
第十六章 非结核分枝杆菌病的手术治疗	187
第一节 手术适应证	187
第二节 手术前的评估和准备	191
第三节 常用术式及基本操作	196
第四节 术中特殊情况的处理	200
第五节 术后并发症	201
● 预防篇	
第十七章 非结核分枝杆菌的危害性	206
第十八章 非结核分枝杆菌病的分子流行特征	214



基础篇

第一章

非结核分枝杆菌的基本结构与特性

非结核分枝杆菌 (non-tuberculous *Mycobacterium*, NTM) 是指除结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌等结核分枝杆菌复合群及麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌总称。1993年黄山会议将NTM正式命名为非结核分枝杆菌。NTM属放线菌目分枝杆菌属, 具有抗酸染色阳性特性。NTM广泛存在于自然界, 如空气、土壤、动物体表及体液等。致病性较弱, 可为呼吸道的正常寄生菌, 但在局部或全身抵抗力下降时可成为条件性致病菌, 可侵犯肺脏、淋巴结、骨骼、关节、皮肤和软组织等组织和器官, 并可引起全身播散性疾病。近年来, NTM病呈增多趋势。

第一节

非结核分枝杆菌的分类与主要种别

迄今为止, 共发现NTM菌种170余种和13个亚种。非结核分枝杆菌中大部分为腐生菌, 不致病。亦有数十种为致病菌, 如堪萨斯分枝杆菌、胞内分枝杆菌等, 有少部分是条件致病菌, 如戈登分枝杆菌等。平均每10年就新发现近20余种。

根据其生长速度, 按伯杰细菌鉴定手册分类法可分为: ①快生长型: 在固体培养基上生长不到7天可见菌落; ②慢生长型: 在固体培养基上生长超过7天方见菌落。

Runyon分类法根据细菌菌落形态、颜色、光照对其的影响、培养温度及生长速度将NTM分为4群(表1-1), I群属于光产色性缓慢生长群, 菌落不见光时为淡黄色, 光照1小时后则变为黄色或橙色, 主要包括堪萨斯分枝杆菌(*M.kansasii*)、猿分枝杆菌(*M.simiae*)及海分枝杆菌(*M.marinum*)等, 均可引起肺部病变; 海分枝杆菌常经皮肤感染并致肉芽肿形成。II群属于缓慢生长群, 在37℃生长缓慢, 避光培养菌落呈黄色或红色, 主要包括瘰疬分枝杆菌(*M.scrofulaceum*)、苏尔加分枝杆菌(*M.szulgai*)等, 均可引起肺部疾病, 但前者常侵犯淋巴结。III群属于不产色性缓慢生长群, 不论光照与否, 菌落均不产生色素, 或呈灰白色、淡黄色, 主要有胞内分枝杆菌(*M.intracellulare*)、鸟分枝杆菌(*M.avium*)、玛尔摩分枝杆菌(*M.malmoense*)、土地分枝杆菌(*M.terrae*)及蟾蜍分枝杆菌(*M.xenopi*)等。鸟-胞内型复合群(*M.avium* complex, MAC)是NTM性肺

病最常见的致病菌，尤其常见于免疫功能低下者；蟾蜍分枝杆菌也可致肺部病变。前三群为慢生长菌群（在固体培养基上出现菌落的时间 >7 天），而 IV 群属于快速生长群（在固体培养基上出现菌落的时间 <7 天），在 25~45℃ 生长，生长快，培养 5~7 天即可见到菌落。一般在次代转种后 7 天内可长出菌落，主要有偶发分枝杆菌 (*M. fortuitum*)、龟分枝杆菌 (*M. chelonae*)、脓肿分枝杆菌 (*M. abscessus*)、耻垢分枝杆菌 (*M. smegmatis*)，主要侵犯皮肤、软组织，偶可致肺部病变。耻垢分枝杆菌不致病，经常在外阴部皮脂中存在，检查粪、尿中结核分枝杆菌时应予注意。按伯杰细菌鉴定手册分类法可分为快生长型和慢生长型。目前采用最多的是 Runyon 分类法。

表 1-1 NTM 分类

类别	生长速度	菌落特点	代表菌种	常见致病部位
Runyon I 群	缓慢生长群（在固体培养基上见到菌落的时间 ≥ 7 天）	菌落不见光时为淡黄色，光照后则变为黄色或橙色	主要有堪萨斯分枝杆菌、猿分枝杆菌及海分枝杆菌	前两种引起肺部病变、后者常经皮肤感染，导致肉芽肿形成
Runyon II 群	缓慢生长群	在无光处培养，菌落为黄色或红色	主要有瘰疬分枝杆菌、苏加分枝杆菌	均可引起肺部疾病，但前者常侵犯淋巴结
Runyon III 群	缓慢生长群	不论光照与否，菌落均不产生色素，亦或呈灰白色或淡黄色	主要有胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌及蟾蜍分枝杆菌	鸟-胞内复合群是 NTM 性肺病最常见的致病菌，尤其免疫功能低下者，蟾蜍分枝杆菌也可侵犯肺部
Runyon IV 群	快速生长群（在固体培养基上见到菌落的时间 ≤ 7 天）	菌种可在一周内长出	主要有偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌	主要侵犯皮肤、软组织，偶尔也可以引起肺部病变

另外，根据对人和动物的致病性和生物学特征的相似性提出了 NTM 复合群分类，包括 MAC、戈登分枝杆菌复合群、堪萨斯分枝杆菌复合群、地分枝杆菌复合群、偶发分枝杆菌复合群。其中 MAC 是最常见的条件性致病菌。

值得一提的是，传统分离培养和菌种鉴定技术可用于 NTM 培养和菌种鉴定，但方法较为繁琐，且耗时较长。目前，新的分子生物学方法有：① 高效液相色谱法：这是一种鉴别缓慢生长 NTM 快速、实用、可靠的方法，可直接鉴定 Bactec 7H12B 中分枝杆菌菌种，以及鉴别抗酸染色阳性标本中的 MAC，其缺点是不能鉴别新出现的 NTM 菌种。② 吡啶酯标记的 DNA 探针：几种商业化的 DNA 探针已被美国食品药品监督管理局推荐用于 NTM 菌种鉴定，包括 MAC、堪萨斯分枝杆菌和戈登分枝杆菌等。其原理是以菌种特异度探针与分枝杆菌的 16S rRNA 进行杂交，从培养阳性的标本中获得结果仅需 2 小时，但仅能用于鉴定少数 NTM 菌种。③ PCR-限制性片段长度多态性分析法（即 PCR-限制性核酸内切酶分析）：通过 PCR 扩增热休克蛋白 65 (Hsp65) 基因的 441bp 碱基序列 DNA 片段，再经酶切消化后形成 NTM 种特异性的酶切小片段，经放射自显影或染色技术即可鉴定出不同的 NTM 菌种。④ DNA 测序技术：该技术通过对编码 16S 核糖体 DNA (rDNA) 的 16S rRNA

碱基序列进行测定, 16S rRNA 含有 1500 个核苷酸序列, 具有分枝杆菌所共有的高度保守区和核苷酸序列超可变区 A 和 B, 通过对超可变区 A 进行测序, 可以鉴定出大多数 NTM 菌株, 而未知的 NTM 菌株和超可变区 A 不能鉴定的 NTM 菌株则要通过超可变区 B 进行测序来明确。不过, 由于 NTM 相近的菌株间存在相似的 16S rRNA 碱基序列, 因此结果会存在误判, 尽管这种可能性很小。⑤ DNA 焦磷酸测序技术: 该技术对临床分离分枝杆菌菌株 16S rRNA 核苷酸序列的超可变区 A 进行分析, 并与其他菌种鉴定方法进行比较, 其符合率超过 90%, 且 5 小时内可出结果, 费用较为低廉。目前已有自动化的商品 MicroSeq 500 16S rDNA 测序试剂盒, 可对 NTM 中 500 个核苷酸序列进行分析, 以及与之匹配的商业化数据库可供使用, 问题是这种数据库不能涵盖所有 NTM 菌种信息, 尤其是未知的 NTM 菌种。最近, 一种以 23S rRNA 基因序列为靶点的反向杂交 DNA 扩增技术已问世, 且开发出新的商用 GenoType 分枝杆菌检测试剂盒(德国 Hain Lifescience 公司)。GenoType 分枝杆菌检测试剂盒方法简便, 无须昂贵设备, 但其对脓肿分枝杆菌等菌株鉴定尚存在一定的不确定性, 需再用其他方法进行确定。

第二节

非结核分枝杆菌的基本结构

非结核分枝杆菌与结核分枝杆菌类似, 具有一般细菌的基本结构, 包括细胞壁、细胞膜、细胞质和内含物、拟核及核糖体。无芽胞、荚膜、鞭毛等。

细胞壁是包围在细胞最外的一层坚韧且略具弹性的无色透明薄膜。它约占菌体干重的 10%~25%。细胞壁的主要功能是维持细胞形状; 提高机械强度、保护细胞免受机械性或其他破坏; 阻拦酶蛋白和某些抗生素等大分子物质进入细胞, 保护细胞免受溶菌酶、消化酶等有害物质的损伤等。肽聚糖是原核微生物细胞壁所特有的成分。不同的细菌的细胞壁的化学组成和结构不同。通过革兰染色法可将大多数的细菌分为革兰阳性菌(G^+)和革兰阴性菌(G^-)两大类。分枝杆菌属于革兰阳性菌。

细胞膜又称细胞质膜、内膜或原生质膜。是外侧紧贴细胞壁, 内侧包围细胞质的一层柔软而富有弹性的半透性薄膜, 厚度一般为 7~8nm。其基本结构为双层蛋白脂膜: 内外两层磷脂分子, 含量为 20%~30%; 蛋白质有些穿透磷脂层, 有些位于表面, 含量为 60%~70%; 另外有少量多糖(约 2%)。细胞膜具有: ①选择渗透性。在细胞膜上镶嵌有大量的渗透蛋白(渗透酶)控制营养物质和代谢产物的进出, 并维持着细胞内正常的渗透压。②参与细胞壁各种组分包括糖类等的生物合成; ③参与产能代谢。在细菌中, 电子传递和 ATP 合成酶均位于细胞膜上。

细胞质及内含物: 细胞质是细胞膜以内, 核以外的无色透明、黏稠的复杂胶体, 亦称原生质。其主要成分为蛋白质、核酸、多糖、脂类、水分和少量无机盐类。细胞质中含有许多的酶系, 是细菌新陈代谢的主要场所。细胞质中无真核细胞所具有的细胞器, 但含有许多内含物, 主要有核糖体、液泡和贮藏性颗粒。

细菌细胞核因无核仁和核膜, 故称为原核或拟核。它是由一条环状双链的 DNA 分子(脱氧核糖核酸)高度折叠缠绕而形成。原核是重要的遗传物质, 携带着细菌的全部遗传

信息。它的主要功能是决定细菌的遗传性状和传递遗传信息。除染色体 DNA 外,很多细菌含有一种自我复制、稳定遗传和表达的染色体外的遗传因子——质粒。麻风分枝杆菌和结核分枝杆菌不含有质粒,但是在多种其他分枝杆菌,包括速生和慢生分枝杆菌中广泛存在质粒。偶发分枝杆菌复合群中的某些菌株甚至存在五种不同的质粒共存。这些天然存在的质粒大小从 4.8kb 至 320kb 不等。根据结构,它们可以分为两类:共价闭环质粒和线形质粒。自 1979 年 Crawford 等第一次从鸟分枝杆菌发现环形质粒存在后,陆续在胞内分枝杆菌和瘰疬分枝杆菌及快速生长菌偶发分枝杆菌、*M.peregrinum*、脓分枝杆菌和龟分枝杆菌中报道了许多从 13kb 至 150kb 大小不等的环形质粒。从隐藏分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌和 *M.branderi* 发现了线形质粒。大量被改造的分枝杆菌质粒的广泛应用以及基因转移、基因表达的体内外检测、蛋白定位、基因的随机和定点突变等技术在分枝杆菌中被大量应用,这些研究工具与多种分枝杆菌全基因组序列的测定相结合能够极大并快速地提高对分枝杆菌生物学性质的理解,促进对该病原菌致病机制的认识。

人们对分枝杆菌结构研究最多的还是其细胞壁,因为分枝杆菌细胞壁内的多种不同大分子之间的复杂的物理关系可能与耐药性、抗酸染色、疏水作用及宿主与菌体间免疫反应有关。分枝杆菌细胞壁结构较为复杂,包含多层结构,外层是不规则电子密度的外层(OL)(约 5nm 厚)、电子半透层以及肽聚糖层。化学分析表明鸟分枝杆菌的不规则电子密度的外层含有多聚糖、糖蛋白和糖脂类。电子半透层通常被认为是由分枝杆菌阿拉伯半乳糖复合物共价结合在肽聚糖上。脂类约占分枝杆菌细胞壁重量的 30%~60%, 包含有蜡质、C-分枝菌酸-糖脂、分枝菌酸-苯酚、含有海藻糖的脂多糖、磺酸酯类、阿拉伯甘露聚糖和分枝菌酸。草分枝杆菌(*M.phlei*)和耐热分枝杆菌(*M.thermoresistibile*)的 OL 层较为明显,但是偶发分枝杆菌和新金分枝杆菌(*M.neoaurum*)的 OL 层却相对较薄,不容易识别。改进的扫描投射电镜技术发现许多非结核分枝杆菌也能形成索状结构(cord),如 *M.chubuense* (A)、*M.gilvum* (B)、*M.marinum* (C)、*M.obuense* (D)、*M.parafortuitum* (E) 和 *M.vaccae* (F)。但是形态稍有不同。*M.parafortuitum* 形成的是扁的索状结构,而 *M.chubuense* 和 *M.vaccae* 形成大的突出的索状结构。对于分枝杆菌而言,索状结构与其在宿主体内的毒力有关。相对于光滑的无索状结构的形态,索状结构越是粗糙则毒力越强。

第三节

缓慢生长非结核分枝杆菌的生物学特性

缓慢生长的非结核分枝杆菌所占的比重超过快速生长的非结核分枝杆菌,这或许与分枝杆菌复杂的细胞壁组成有关。理论上讲,要完成菌体分裂并合成这些复杂的组分可能需要更长的时间。下面重点介绍几类缓慢生长的非结核分枝杆菌。

一、鸟-胞内复合分枝杆菌(*M.avium* complex, MAC)

MAC 是引起 NTM 病的第 1 位病原菌。鸟分枝杆菌与胞内分枝杆菌非常类似,常用的检验方法不能区别(血清凝集及现在应用的 DNA 探针和 PCR 法能够鉴别),加之薄层色

谱分析两者的类脂质成分相同,对大多数抗结核药体外试验与小动物实验治疗,皆显示耐药,故 IWGMT 将它们归为一类,称鸟-胞内分枝杆菌复合体。Runyon 却建议二者仍需分开,因它们的宿主范围、特异性致敏素(sensitin)与凝集原各异,生长所需的温度及流行病学与传染源并不相同,它们在生物学特性方面的差异见表 1-2。具体插入序列 1245、900、901、1311 (IS1245、IS900、IS901、IS1311) 是鸟分枝杆菌的特异插入序列,可用于鉴定鸟分枝杆菌复合群,甚至亚种。由于富含脂质的细胞壁,其对环境有较强的抵抗力。MAC 可以在热水中长期存活,对氯化物(漂白粉)或溴化物均有抵抗性,且氯化物在大于 29℃ 时消毒功能大大降低,因此 MAC 在家庭或医院的热水源中均可聚集,并达到相当高的浓度。

表 1-2 鸟分枝杆菌与胞内分枝杆菌生物学特性差异

生物学特性	鸟分枝杆菌	胞内分枝杆菌	单项特性试验	
			结果	鉴定倾向
22℃ 生长	16%~50% 阳性	阳性	阴性	鸟分枝杆菌
25℃ 生长	16%~50% 阳性	阳性	阴性	鸟分枝杆菌
42℃ 生长	阳性	51%~84% 阳性	阳性	鸟分枝杆菌
45℃ 生长	阳性	51%~84% 阳性	阳性	鸟分枝杆菌
耐热触酶 (68℃)	51%~84% 阳性	阳性	阴性	鸟分枝杆菌
芳香硫酸酯酶	16%~50% 阳性	阳性	阴性	鸟分枝杆菌
亚硝酸盐还原	16%~50% 阳性	阳性	阴性	鸟分枝杆菌
乙胺丁醇	阳性	16%~50% 阳性	阴性	胞内分枝杆菌
异烟肼	阳性	51%~84% 阳性	阴性	胞内分枝杆菌
谷氨酸钠葡萄糖琼脂生长	阴性	阳性	阴性 / 阳性	鸟-胞内分枝杆菌
对家兔致病力	强	弱	强 / 弱	鸟-胞内分枝杆菌

最近,一种与 NTM 尤其是 MAC 相关的过敏性肺部综合征受到广泛关注。美国胸科学会(ATS)和美国传染病学会(IDSA)在 2007 年 NTM 病诊治指南中将这一类型与其他 NTM 肺病分别列出,并命名为过敏样肺病(hypersensitivity-like disease),即热水盆浴肺。过敏样肺病是 MAC 肺病的特殊表现,呈亚急性发病过程。

二、堪萨斯分枝杆菌 (*M.kansasii*)

堪萨斯分枝杆菌引起的疾病在美国仅次于 MAC 病,居第 2 位,在世界其他地区也较常见。堪萨斯分枝杆菌属于见光产色的慢速生长的分枝杆菌。其生长的温度范围为 32~42℃,为光产色菌。*Hsp65* 基因还可以鉴别靶基因 16S rRNA 不能鉴别的堪萨斯与胃分枝杆菌,但因非结核分枝杆菌 *Hsp65* 基因序列经酶切后的条纹图谱尚不完善,故不能鉴定

一些临床分离菌及新发现的非结核分枝杆菌。国外学者以 *p6123* 基因为靶标可检测到堪萨斯分枝杆菌，检出率为 100%。

三、玛尔摩分枝杆菌 (*M.malmoense*)

玛尔摩分枝杆菌在北欧是仅次于 MAC 的常见 NTM 病原体，该菌常引起肺病和淋巴结炎，也可导致播散性及肺外感染。在北欧，玛尔摩分枝杆菌被认为是继 MAC 后第二个最严重的 NTM 病原体。在欧洲玛尔摩分枝杆菌株的临床相关性已被描述 70%~80%，但在美国多不具有临床相关性。

四、蟾蜍分枝杆菌 (*M.xenopi*)

蟾蜍分枝杆菌是加拿大、英国及欧洲其他地区 NTM 病的第 2 位常见病原菌。蟾蜍分枝杆菌广泛存在于水、土壤、自来水系统及淋浴喷头。蟾蜍分枝杆菌主要引起肺病，也可引起医院内脊髓感染、皮肤软组织及骨关节感染。

五、嗜血分枝杆菌 (*M.haemophilum*)

嗜血分枝杆菌是引起儿童颈面部 NTM 淋巴结炎的主要菌种，仅次于 MAC。1978 年 Sompolinsky 等曾从以色列 1 名霍奇金病患者的皮肤肉芽肿和皮下脓肿脓液标本中分离所得。近年来，嗜血分枝杆菌已成为引起皮肤感染的重要菌种。嗜血分枝杆菌因其在普通的罗氏培养基上不能生长，需在培养基中加入羊红细胞才能培养出而命名。嗜血分枝杆菌的菌细胞短而弯，抗酸性强，由于此菌对营养要求较高，而且具有缓慢生长分枝杆菌的一般生理特性，嗜血分枝杆菌也只有几项阳性；生化反应不活跃，触酶阴性或弱阳性，不被吐温 -80 水解，尿素酶阴性，烟酰胺酶和吡嗪酰胺酶阳性是鉴定嗜血分枝杆菌的唯一阳性反应。嗜血分枝杆菌是分枝杆菌属中唯一的需氯化血红素 (hemin) 和其他铁源生长的菌种，其适宜生长温度为 28~32℃。某些菌株可在 20℃ 环境生长，而且在 37℃ 环境生长不良或不生长；由于嗜血分枝杆菌的生长需要铁，故低温更适宜其生长。含 10% CO₂ 的环境可刺激其生长。在鸡蛋培养基或 7H10 琼脂 (用氯化血红素或在培养基表面放 1 条 X-因子条) 上，经 32℃ 培养 2~4 周可生长出光滑型或粗糙型菌落，不产生色素，即使暴露于光线下也不产生色素。巧克力琼脂、5% 羊血哥伦比亚琼脂、Mueller-Hinton 琼脂 (用 Fildes 辅助物) 或含有 2% 柠檬酸铁铵的罗氏培养基均适合嗜血分枝杆菌生长。McBride 等报道用 Casman 血琼脂基础培养基加入 5% 羊血和甲紫 (5mg/ml) 制成的培养基，分离嗜血分枝杆菌获得成功。嗜血分枝杆菌为慢速生长菌，其最适生长温度是 30℃，其在 37℃ 不能生长。嗜血分枝杆菌能引起皮肤和全身播散感染，嗜血分枝杆菌可导致器官移植、骨髓移植、艾滋病和长期应用糖皮质激素患者的播散性感染。

六、溃疡分枝杆菌 (*M.ulcerans*)

近年来，溃疡分枝杆菌所引起的 NTM 病呈明显上升趋势，是继 MTB 和麻风杆菌后感染正常免疫人群的第三常见分枝杆菌病原体。IS2404 存在于溃疡分枝杆菌基因组，因此，可通过 IS2404 来鉴别通过靶基因 16s rRNA 不能鉴别的海分枝杆菌与溃疡分枝杆菌。溃疡分枝杆菌是由 MacCallum 于 1948 年在澳大利亚东南沿海维多利亚一个儿童的腿部溃疡中分

离到一种新的分枝杆菌。溃疡分枝杆菌可引起 Bairnsdale 溃疡或称 Seari 病，乌干达称 Buruli 溃疡。溃疡分枝杆菌可产生多种毒素，其中的一种坏死毒素为细菌内酯的聚酮类化合物，可导致皮下组织出现损毁性坏死，使患者出现 Buruli 溃疡。溃疡分枝杆菌在营养丰富的培养基上，接种适当浓度的新鲜培养物，在适当的培养温度（32℃）条件下，须经 7 天以上才能形成肉眼可见菌落，因此属于缓慢生长的分枝杆菌。溃疡分枝杆菌具有分枝杆菌属普遍的共同特征，抗酸染色阳性，在石炭酸复红着色后不被盐酸或乙醇脱色的抗酸抗乙醇特性，菌体呈红色；需氧生长；无芽胞形成；无动力杆菌；类脂含量高；生长缓慢。溃疡分枝杆菌在营养丰富的适宜培养基上，在 30~32℃，与人类皮肤相仿的温度下，需要 2~6 周的培养，肉眼才能见到生长的粗糙型菌落。

在溃疡分枝杆菌中，毒素分枝杆菌内酯是毒力的决定基因。具有强大的生物学活性。溃疡分枝杆菌感染的临床表现主要是由毒素分枝杆菌内酯造成的。不同地区来源的溃疡分枝杆菌具有不同的毒力，在临床上也表现出具有地区性的轻重不同的症状，西非地区 Buruli 溃疡较澳大利亚、亚洲的症状重一些，有较多的并发骨髓炎，显示了分枝杆菌内酯可能具有结构上的差异。现在研究认为核心内酯的结构一致且恒定，但脂肪酸侧链有所不同，常区分为 A、B、C、D。A 与 B 是非洲菌株产生的类型，分枝杆菌内酯 C 是澳大利亚菌株中的主要型，D 则来自亚洲菌株。参考菌株 1615 是一个马来西亚分离菌株，产生分枝杆菌内酯 A 与 B 的异构体的混合物，为分枝杆菌内酯 A/B。

2001 年，在美国实验室里，从西非进口的蛙群（*Xenopustropicalis*）中出现了由新发现的分枝杆菌病原菌引起的一种致死性疾病，随后传播到同一实验室的 *Xenopustropicalis* 蛙群中。这种分枝杆菌具有溃疡分枝杆菌特征，后来称为 *M.liflandii*，虽然该菌目前的分类地位还未确定，但是许多特征表明是溃疡分枝杆菌或海洋分枝杆菌的一个变种，是一种鱼的致病菌。溃疡分枝杆菌与海洋分枝杆菌在发生学上十分接近，二者的区别在 16s rRNA 基因内的一个碱基对，彼此间的区别为溃疡分枝杆菌产生分枝杆菌内酯和含有超过 300 拷贝的 2 个插入序列 IS2404 和 IS2406，而海洋分枝杆菌缺乏这些插入序列和缺乏分枝杆菌内酯合成的基因。但 *M.liflandii* 像溃疡分枝杆菌一样含有 IS2404 和 IS2406，引起溃疡皮肤损害，*M.liflandii* 引起蛙全身性致死性疾病，而溃疡分枝杆菌主要限于人的皮肤感染，不论是溃疡分枝杆菌还是 *M.liflandii* 都不能在 35℃ 以上生长，所以在 *M.liflandii* 感染病例中存在的全身性疾病似乎是由于蛙的较低的核心温度造成的，溃疡分枝杆菌没有在蛙和鱼中试验过。可以想象，假如要在这种模式中试验溃疡分枝杆菌也可能会引起全身性疾病。*M.liflandii* 产生的溃疡分枝杆菌内酯毒素，其细胞病变性与 A/B 一致也是由一个新的质粒编码，称为分枝杆菌内酯 E。

七、日内瓦分枝杆菌（*M.genavense*）

1990 年由 Hirschel 首先报道。因发现首例患者居住于日内瓦，故命名日内瓦分枝杆菌。该菌为缓慢生长分枝杆菌，血液标本在 BA₆IEc13A 培养基中 58 天才生长。临床表现与鸟复合分枝杆菌（MAC）感染相似，其鉴别点在于液体培养基中，MAC 大约需要 10 天就能生长，多重 PCR 可快速查出该菌。日内瓦分枝杆菌容易引起人类播散性感染，并发于艾滋病，现已报告了近 100 例，死亡率极高。在最初发现的几年中，细菌的菌型鉴定无法与猿分枝杆菌相鉴别。DNA 探针也与结核分枝杆菌和 MAC 相混，用 16S-23S

rRNA 测序分析才能明确鉴别。血培养需要 58 天才生长，而 MAC 只要 10 天，因此可以鉴别。

八、隐藏分枝杆菌 (*M.celatum*)

1993 年由 Butler 首先报道，该菌为缓慢生长分枝杆菌，有 I、II、III 型之分，需用 16S rRNA 序列或指纹法分析检测。生化反应类似鸟分枝杆菌，其分枝菌酸 (mycolic acid) 与蟾蜍分枝杆菌相仿，可致播散性感染、颈淋巴结炎、阴茎感染，常并发于艾滋病，也有免疫未受损的老年人受感染致死。对于抗结核药，该菌有原发性耐药。

九、海德堡分枝杆菌 (*M.heidelbergense* sp.nov)

1997 年 Haas 首先报道，该菌为缓慢生长分枝杆菌，不产色，在海德堡被发现，故名海德堡分枝杆菌。从儿童淋巴组织分离而得，在高效液相色谱 (HPLC) 分析结果类似马尔摩分枝杆菌，以 16S rRNA 基因测序，呈独特序列，与猿分枝杆菌相似。对于异烟肼等抗结核药高度敏感。鉴定菌株号 ATCC 51253。

十、波希米亚分枝杆菌 (*M.bohemicum* sp.nov)

1998 年 Reisch 首次报道，缓慢生长分枝杆菌，暗产色，在 25~40℃ 生长，最适温度 37℃，酶活性弱。从 56 岁男性患者的痰中分离出，原诊断为唐氏综合征合并于结核病，该菌对丙硫异烟胺、环丝氨酸、克拉霉素、庆大霉素、阿米卡星 (AMK) 敏感，对异烟肼、利福平、乙胺丁醇和环丙沙星耐药。它有独特的 16S rRNA 核苷酸系列，鉴定菌株号 DSM 44277。

十一、缓黄分枝杆菌 (*M.Lentiflavium* sp.nov)

缓黄分枝杆菌为常见的非致病缓慢生长的分枝杆菌，1996 年由 Springer 首先报道，产黄色素，故名为缓黄分枝杆菌。在吐温 -80 中水解，在烟酸、硝酸盐还原酶和尿素酶实验中均呈阴性，在 HPLC 上的分枝菌酸图谱呈独特性，16s rRNA 呈独特性序列，与猿分枝杆菌和日内瓦分枝杆菌密切相关。慢生黄分枝杆菌是杆状到球杆状的抗酸菌，不形成芽胞、荚膜或气中菌丝，标本接种到罗氏培养基 3~4 周可见生长，为 1~2mm 大小、产生金黄色色素的光滑型菌落。在 22℃ 和 37.8℃ 均能生长，在 45℃ 不生长。半定量触酶、耐热触酶和吡嗪酰胺酶反应不定，烟酸试验、硝酸盐还原、吐温 -80 水解、芳香硫酸脂酶和尿素酶阴性。基于系统发育和 16S rRNA 测序，慢生黄分枝杆菌处于快速生长和缓慢生长分枝杆菌之间的位置，与猿分枝杆菌和日内瓦分枝杆菌密切相关。模式株 ATCC 51985 (2186/92)，是从患者的脊椎关节盘炎标本中分离而来。

十二、瘰疬分枝杆菌 (*M.Scrofulaceum*)

引起淋巴结炎的非结核分枝杆菌病原菌除 MAC 最多外，瘰疬分枝杆菌属第二位。也有肺部感染的报告。该菌属于分枝杆菌慢速生长菌，能在高达 42℃ 生长，暗产色菌。