

器官移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范实体器官移植（SOT）术后非结核分枝杆菌（NTM）病的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家和感染学专家，从SOT术后受者NTM感染的流行病学特点、SOT术后NTM病的特点及分类、SOT术后NTM病的诊断及鉴别诊断、NTM感染的预防、NTM病的治疗等方面，制订实体器官移植术后NTM病诊疗技术规范。

【关键词】 器官移植；非结核分枝杆菌；感染；鸟-胞内分枝杆菌；脓肿分枝杆菌；堪萨斯分枝杆菌；阿奇霉素

【中图分类号】 R617, R378.91 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 04-0004-05

实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）受者长期使用免疫抑制剂，导致其免疫功能低下，各种病原体感染的机会明显增加，包括分枝杆菌。分枝杆菌属当中，最重要的是结核病的病原菌——结核分枝杆菌。此外，非结核分枝杆菌（nontuberculosis mycobacteria, NTM）感染的发生率也有不断上升的趋势。

NTM是指结核分枝杆菌、牛分枝杆菌和麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌，原称为非典型分枝杆菌（atypical mycobacteria），其特性有别于结核分枝杆菌，如对酸、碱比较敏感；对常用的抗结核药物耐受；生长温度不如结核分枝杆菌严格；毒力不如结核分枝杆菌强；抗原与结核分枝杆菌有交叉等。NTM在自然环境中普遍存在，为条件致病菌，多通过水源传播，并可导致院内感染。临床上，如果单纯从人体标本中分离出NTM病原体，而无NTM感染的相关临床表现，称为定植，这在长期气管切开者中十分普遍。因此，单纯分离出NTM病原体，并不代表NTM病。由于SOT受者免疫功能低下，易于感染NTM，从而导致发生NTM病。

NTM病与结核分枝杆菌的不同在于：NTM致病力较弱、NTM病的发生率更低，但相对于结核分枝杆菌，NTM病的诊断及治疗更困难，需要的疗程更长。NTM病发生率的高低与结核病的疫情呈负相关。在我国，NTM的防治仍处于初级阶段。对于SOT受者，预防NTM的重点是做好手术无菌消毒工作、术后合理使用免疫抑制剂的强度和剂量，尤其在NTM高发的南方地区。

1 SOT术后受者NTM感染的流行病学特点

在总体的SOT受者人群中，NTM感染的发生率大约为1.5%~1.8%。其中，肺为NTM感染的主要部位，在SOT受者的NTM病中，约86%为NTM肺病^[1]，细胞免疫功能低下是最主要的发病因素。NTM感染可以发生在SOT术后的任何阶段，中位时间为术后第1 038（165~3 706）d，由于其临床表现不典型，诊治往往被延误^[2]。近年来，随着免疫诱导治疗的临床应用日趋普遍，NTM感染的发生率显著增

加,NTM病已成为SOT术后重要的感染性并发症之一^[3]。NTM病在全球范围内呈现上升趋势,在一些国家和地区甚至超过结核病^[4]。我国NTM的分离率及NTM病的发病率也呈上升趋势^[5],2000年第4次全国结核病流行病学抽样调查结果显示,NTM的分离率达到11.1%,2010年第5次流行病学调查显示,已上升到22.9%^[6]。NTM病起病相对隐匿,临床表现不典型,特别是SOT受体,面对各种致病微生物的威胁,NTM感染的危险性常常被临床所忽视。

2 SOT术后NTM病的特点及分类

人体感染NTM后可以导致不同器官不同类型的疾病,包括肺、淋巴组织、皮肤、软组织、骨骼等。SOT术后NTM感染,以肺部NTM感染最多见,尤其是肺移植术后^[7];肺感染NTM后导致的疾病称为NTM肺病,其临床表现包括感染或过敏症状,前者与肺结核类似。除此之外,NTM还可同时感染肺外其它部位如皮肤、手术伤口、移植组织等^[8]。感染的中位时间为37个月(3日~252个月),以播散性NTM病及NTM肺病多见。播散性NTM病包括散播性骨病、肝病、心内膜炎、心包炎和脑膜炎等,多由手术污染引起,如心脏移植术后发生心包炎、瓣膜炎,肝、肾移植术后皮肤及伤口周围软组织感染^[9-10]。皮肤NTM感染可以表现为皮疹、皮肤红斑、皮下结节及皮肤软组织溃烂^[11],其中不乏过敏性表现。另外,肾移植术后NTM在不同部位的感染,缺乏特异性表现,如消化道感染可表现为腹腔脏器包块、顽固性腹泻等^[12-14]。

NTM病原体复杂多样,不同菌种的好发部位不尽相同,临床表现亦多种多样。SOT受体感染主要菌种为鸟-胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和嗜血分枝杆菌等。

2.1 NTM肺病

NTM肺病的菌种较多,而不同地区NTM病原体的种类不同,如南方地区以鸟-胞内分枝杆菌常见,北方地区以脓肿分枝杆菌常见。总体而言,SOT受体NTM肺病中,鸟-胞内分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌是引起肺部病变的最常见致病菌种类。鸟-胞内分枝杆菌是亚洲人NTM肺病最常见的致病菌(43%~81%)^[15]。NTM肺病的组织病理学表现类似结核病,即以增殖性病变和硬化性病变为主;其临床表现亦类似结核病,患者常有结构性肺部病变

的基础病,如慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、肺尘埃沉着病或其他慢性肺部疾病等。X线胸片显示炎性病灶及单发和多发薄壁空洞,纤维硬结灶、球形病灶及胸膜渗出相对少见。病变多累及肺尖段或前段。

2.2 NTM淋巴结炎

主要菌种有鸟-胞内分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌;以颈部淋巴结最为常见,亦可累及耳部、腹股沟、腋下等。早期多为无痛性淋巴结肿大,需与淋巴结结核及移植后淋巴组织增生性疾病(posttransplant lymphoproliferative disease,PTLD)相鉴别,随着疾病发展,常并发瘰疬管形成。NTM淋巴结炎需通过包块穿刺活组织检查及标本的菌种鉴定才能明确诊断。临床上的淋巴结炎,以结核分枝杆菌为主,NTM所占比例较低。

2.3 NTM皮肤软组织病

主要菌种有海分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、溃疡分枝杆菌等。NTM皮肤软组织病可表现为Bairnsdale溃疡、广泛性皮肤红斑、皮肤散播性和多中心结节病灶。

2.4 NTM骨病

NTM骨病在SOT术后相对少见,可引起感染部位的腰椎病变、骨髓炎、滑膜炎、化脓性关节炎等。

2.5 其它NTM病

肾移植术后可发生泌尿生殖系统、手术部位及周围软组织的NTM感染,以脓肿分枝杆菌、海分枝杆菌、鸟-胞内分枝杆菌感染较多见。对于术后迁延不愈的伤口感染需考虑NTM感染的可能性。

3 SOT术后NTM病的诊断及鉴别诊断

根据分枝杆菌种类的不同,相应抗生素的敏感性也不尽相同^[16-18]。因此,对于SOT术后分枝杆菌病,需要准确鉴定才能确定有效治疗方案。NTM病的临床表现与结核病十分相似,两者鉴别对于治疗及预后意义重大。完整的病史和详细的体格检查对于NTM病和结核病的鉴别诊断具有重要价值,两者的主要区别在于结核分枝杆菌通过人与人之间传播,而NTM则广泛存在于自然界中,多由于水源、器械污染引起。

3.1 NTM病的诊断

临床上,如果单纯从人体的标本中分离出NTM病原体,而无NTM感染的相关临床表现,只能称作NTM定植,不能诊断NTM病。NTM病的诊断标准:一是从呼吸道分泌物或相应感染部位标本中培养

到 NTM；二是存在相应组织部位感染的临床表现^[13]。

3.2 抗酸染色

传统诊断临床标本的分枝杆菌感染是基于镜下抗酸染色，进而经特殊培养及生化实验鉴定菌种。抗酸染色阳性只能确定为抗酸杆菌或分枝杆菌，不能鉴别结核分枝杆菌与 NTM 甚至部分诺卡菌。涂片的灵敏度也十分低，只有菌量达到 $10^4 \sim 10^6/\text{mL}$ 时才能被检出。

3.3 细菌培养

对于标本中存在的分枝杆菌，细菌培养不仅能够提供定性结果，还可以定量分析；对于培养阳性的菌株，利用硝基苯甲酸（*p*-nitrobenzoic acid, PNB）/ 噻吩二羧酸肼（thiophene-2-carboxylic acid hydrazide, TCH）生长试验初步鉴定菌种，再用基因芯片或生物化学方法对分离的 NTM 作进一步菌种鉴定。对鉴定为 NTM 的菌株进行细菌培养，并对 6 种抗 NTM 药物进行药物敏感性试验。但是，细菌培养的缺点是多数分枝杆菌生长缓慢，鉴别到属的水平需要耗时 4~8 周。

3.4 新的检测手段

随着分子生物学的发展，现在已研发出比传统检验更快速、更可靠的菌种鉴定技术，主要是通过鉴定细菌的 DNA 序列标识确定细菌种类。其方法主要包括：定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）技术、质谱分析技术、基因芯片阵列方法、色谱与分子生物学结合分析法等。PCR 技术是核心，通过对核酸探针、核酸测序、核酸扩增等方法直接对菌株进行鉴定；色谱与分子生物学技术结合可以分析分枝杆菌脂肪酸的组成。新方法的应用促进了分枝杆菌的快速鉴定，使诊断所需时间由数周减少至数日。与传统的检测方法相比，PCR 技术的优点主要体现在：（1）大大缩短了实验周期，且操作自动化程度高；（2）对于那些临床怀疑分枝杆菌感染，但涂片和培养均阴性的患者提供了分枝杆菌感染的新证据；（3）有助于鉴别诊断结核分枝杆菌与 NTM。

3.5 病理学诊断

结核病和 NTM 病的病理学特点具有一定的同一性：肉芽肿性炎症，类上皮细胞和郎汉斯巨细胞形成。但结核病一般伴有干酪样坏死，而 NTM 一般无干酪样坏死。分泌物涂片齐-尼（Ziehl-Neelsen）染色可找到抗酸杆菌，但阳性率不高。病理组织涂片仅能提示分枝杆菌感染，不能鉴别诊断结核分枝杆菌与

NTM。还可以通过细菌培养取得菌种鉴定结果，但耗时过长。目前的方法是通过分子病理学技术进行鉴定，原理是通过组织标本的原位杂交技术获取 NTM 基因片段，并可以直接鉴定到菌种。

4 NTM 感染的预防

NTM 是一种在供水系统中普遍存在的机会致病菌，其可能在供水系统中大量繁殖且很难将其在水源中杀灭。因此，做好水的消毒工作，是院内及院外预防的主要措施之一。对于住院患者，做好院内用水及医疗器械的消毒工作，禁止医疗器械、导管等使用自来水冲洗、禁止手术室使用自来水来源的冰块等。

5 NTM 病的治疗

NTM 病的治疗分为 SOT 术前治疗及术后治疗^[19-21]，两者治疗原则不同。

5.1 SOT 术前治疗

若患者术前明确诊断为 NTM 病，必须进行规范治疗，疗程至少为 6 个月，一般需要 12 个月。未经治疗的活动性 NTM 病属于移植手术的禁忌证。针对肺移植，若受者术前存在活动性 NTM 肺病，在临床许可的情况下，建议规范治疗 12 个月后，方可接受肺移植手术。经过规范治疗 12 个月后，若移植手术取出的组织中发现有肉芽肿性、钙化性或坏死性病变，高度疑似 NTM 病，为了防止复发，需以新型大环内酯类药物（如阿奇霉素 500 mg/d）至少治疗 3 个月。

5.2 SOT 术后治疗

SOT 受者 NTM 病的治疗原则是联合且长疗程治疗^[22-24]。SOT 术后 NTM 病的治疗，分为以下两大类：取出的组织发现有 NTM 病变及术后新发的 NTM 病。不建议对 SOT 受者进行 NTM 的实验性治疗；对于 NTM 肺病患者，谨慎进行外科手术治疗。

5.2.1 取出的组织发现有 NTM 病变 SOT 术前无 NTM 病，而移植手术取出的组织发现有肉芽肿性、钙化性或坏死性病变，高度疑似 NTM 病，用药原则根据以下两种情况：（1）受者局部组织引流液、尿液或肺泡灌洗液中 NTM 的 PCR 检测阳性，则予以治疗用药；通常根据患者的耐受情况，选择 2~3 种药，至少治疗 3~6 个月后，根据临床情况再评估。

（2）局部组织引流液、尿液或肺泡灌洗液中 NTM 的 PCR 检测阴性，则予阿奇霉素 500 mg/d 治疗，疗程至少 3 个月。

5.2.2 术后新发的NTM病 SOT受体在移植术前无NTM病,移植手术取出的组织也未发现可疑病灶,但移植术后出现新发的NTM病,则必须进行规范治疗。不同的NTM感染,其治疗的药物选择及疗程均不相同。明确的NTM病,应该选择联合用药治疗,强化期6~12个月,巩固期12~18个月。对于龟脓肿分枝杆菌病,强化治疗至少12个月。

5.3 NTM治疗的药物

NTM治疗的药物主要包括以下7大类:(1)新型大环内酯类药物,如阿奇霉素、克拉霉素;(2)喹诺酮类药物,如莫西沙星、加替沙星、环丙沙星、左氧氟沙星等;(3)利福霉素类药物,如利福平、利福布丁;(4)乙胺丁醇;(5)氨基苷类药物,如链霉素、阿米卡星、妥布霉素等;(6)头孢西丁钠;(7)其它,包括四环素类药物中的米诺环素、多西环素,碳青霉烯类药物中的亚胺培南,新型抗生素如替加环素、利奈唑胺等。其中,最常用的药物是新型大环内酯类及喹诺酮类。不同NTM的药物敏感性不尽相同,故应针对病原菌,结合药敏试验结果选择合适的抗菌药进行联合治疗。若考虑普通非严重感染,可以治疗6~12个月,前3个月选择2~3种药,后3个月选择1~2种药,基础的用药通常包括阿奇霉素;对于手术伤口长期不愈合,同时发现M型脓肿分枝杆菌的受体,则治疗周期 ≥ 12 个月。

SOT术后NTM病的治疗,除了积极使用相应抗生素之外,应该根据受体移植术后的时间、机体的免疫状态、感染的严重程度等,结合移植物的功能,适当降低免疫抑制剂的强度。

执笔作者:巨春蓉 石炳毅

主审专家:石炳毅

审稿专家:

蔡常洁 中山大学附属第一医院

高晓刚 海军军医大学长海医院

巨春蓉 广州医科大学附属第一医院

李新长 江西省人民医院

门同义 山东大学附属千佛山医院

孟一曼 中国医科大学附属第一医院

沈兵 上海交通大学附属第一人民医院

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院

谭若芸 江苏省人民医院

屠振华 浙江大学医学院附属第一医院

王强 北京清华长庚医院

王仲元 中国人民解放军总医院第八医学中心
全军结核病研究所

吴波 无锡市人民医院

杨顺良 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院

易慧敏 中山大学附属第三医院

于朝霞 新疆医科大学第一附属医院

曾力 海军军医大学长海医院

张雷 海军军医大学长海医院

张微 浙江大学医学院附属第一医院

赵闻雨 海军军医大学长海医院

朱有华 海军军医大学长海医院

参考文献:

- [1] VAN INGEN J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(1): 103-109. DOI: 10.1055/s-0033-1333569.
- [2] GEORGE IA, SANTOS CA, OLSEN MA, et al. Epidemiology and outcomes of nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients at a midwestern center[J]. *Transplantation*, 2016, 100(5): 1073-1078. DOI: 10.1097/TP.0000000000001123.
- [3] LONGWORTH SA, DALY JS, AST Infectious Diseases Community of Practice. Management of infections due to non-tuberculous mycobacteria in transplant recipients - guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 11: e13588. DOI: 10.1111/ctr.13588.
- [4] ADJEMIAN J, DANIEL-WAYMAN S, RICOTTA E, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(3):325-335. DOI: 10.1055/s-0038-1651491.
- [5] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0109736.
- [6] 马珂, 黄海荣. 浅议非结核分枝杆菌肺病的诊断[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(8):564-566. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.003.
- [7] MA Y, HUANG HR. Diagnosis of pulmonary disease of non-tuberculosis mycobacterium [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2012, 35(8):564-566. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.003.
- [7] SHAH SK, MCANALLY KJ, SEOANE L, et al. Analysis of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections

- after lung transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(4):585-591. DOI: 10.1111/tid.12546.
- [8] ISHII K, ISHII N, NAKANAGA K, et al. Mycobacterium haemophilum infection with prominent facial manifestation mimicking leprosy[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(10):992-995. DOI: 10.1111/1346-8138.12948.
- [9] ANANDH U, JAYANNA K. Nontubercular mycobacterial infection in a renal allograft recipient[J]. *Indian J Nephrol*, 2017, 27(6):478-481. DOI: 10.4103/ijn.IJN_336_16.
- [10] NAKAMURA Y, YOSHIOKA D, MIYAGAWA S, et al. A case of mycobacterium chelonae mediastinitis and acute humoral rejection after heart transplantation[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(4):205-207. DOI: 10.1111/jocs.13997.
- [11] MAHMOOD M, AJMAL S, ABU SALEH OM, et al. Mycobacterium genavense infections in non-HIV immunocompromised hosts: a systematic review[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2018, 50(5):329-339. DOI: 10.1080/23744235.2017.1404630.
- [12] OMBELET S, VAN WIJNGAERDEN E, LAGROU K, et al. Mycobacterium genavense infection in a solid organ recipient: a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(1):125-131. DOI: 10.1111/tid.12493.
- [13] CAHUAYME-ZUNIGA LJ, BRUST KB. Mycobacterial infections in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(1):35-40. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.09.004. Review.
- [14] WILMES D, COCHE E, RODRIGUEZ-VILLALOBOS H, et al. Bacterial pneumonia in kidney transplant recipients[J]. *Respir Med*, 2018, 137:89-94. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.022.
- [15] DUCHELET K, MURPHY C, TAN SJ, et al. Recurrent mycobacterium haemophilum in a renal transplant recipient[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19 (Suppl 1): 14-17. DOI: 10.1111/nep.12193.
- [16] DOWDELL K, HAIG SJ, CAVERLY LJ, et al. Nontuberculous mycobacteria in drinking water systems - the challenges of characterization and risk mitigation[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 57:127-136. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.03.010.
- [17] HENKLE E, WINTHROP KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts[J]. *Clin Chest Med*, 2015, 36(1):91-99. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.11.002.
- [18] KANG YA, KOH WJ. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial lung disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(5):557-568. DOI: 10.1586/17476348.2016.1165611.
- [19] YOO JW, JO KW, KIM SH, et al. Incidence, characteristics, and treatment outcomes of mycobacterial diseases in transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(5):549-558. DOI: 10.1111/tri.12752.
- [20] JANKOVIC MAKEK M, PAVLISA G, JAKOPOVIC M, et al. Early onset of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease contributes to the lethal outcome in lung transplant recipients: report of two cases and review of the literature[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(1):112-119. DOI: 10.1111/tid.12481.
- [21] ANDRÉJAK C, ALMEIDA DV, TYAGI S, et al. Characterization of mouse models of mycobacterium avium complex infection and evaluation of drug combinations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(4):2129-2135. DOI: 10.1128/AAC.04841-14.
- [22] DRUMMOND WK, KASPERBAUER SH. Nontuberculous mycobacteria: epidemiology and the impact on pulmonary and cardiac disease[J]. *Thorac Surg Clin*, 2019, 29(1):59-64. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.006.
- [23] SANTOS-SILVA A, PEREIRA F, GAIO R, et al. Differential risk factors for slowly and rapidly-growing nontuberculous mycobacteria: a retrospective cross-sectional study[J]. *Pulmonology*, 2019, 25(2):114-116. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.12.003.
- [24] TISSOT A, THOMAS MF, CORRIS PA, et al. Nontuberculous mycobacteria infection and lung transplantation in cystic fibrosis: a worldwide survey of clinical practice[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):86. DOI: 10.1186/s12890-018-0635-3.

(收稿日期 : 2019-04-23)

(本文编辑 : 邬加佳 吴秋玲)