

非结核分枝杆菌疾病的现代诊断与治疗

李洁译 徐秀华 审校

(中南大学湘雅医院, 湖南长沙 410008)

[关键词] 分枝杆菌属; 非结核分枝杆菌; 感染; 诊断; 治疗

[中图分类号] R378.91 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)01-0069-03

非结核分枝杆菌(*Nontuberculous mycobacterium*)常存在于自然环境中,可引起人类的慢性疾病。其感染发病率逐年上升,临床诊断和治疗较困难,且存在争议,需要长期而难以耐受的治疗过程,不易根治。美国胸科协会于 2007 年第 3 次发布了关于非结核分枝杆菌疾病的诊疗指南,阐明其感染的流行病学、诊断、治疗和预后。

1 流行病学

全球均有非结核分枝杆菌疾病发生,大多数经济发达国家报道其发生率为 1/100 000 ~ 2/100 000;由于监测资料不完善和感染以散发性居多,有些尚未报道。尽管如此,其感染仍每年增长 8%~9%。2003 年,美国非结核分枝杆菌疾病的发生率为 14.1/100 000,临床性疾病在白人和免疫力低下的人群中更常见。

已知引起人类疾病的非结核分枝杆菌有 120 种,鸟肿分枝杆菌复合体(*Mycobacterium avium complex*)和堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)最常见。鸟肿分枝杆菌复合体包括 2 种菌,即鸟肿分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)和胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*),几乎占非结核分枝杆菌感染的 1/2。鸟肿分枝杆菌主要引起播散性疾病,而胞内分枝杆菌更常见于呼吸道感染。其他引起感染的非结核分枝杆菌为戈登分枝杆菌(*Mycobacterium gordonae*)、龟分枝杆菌(*Mycobacterium chelonae*)、偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)和脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*)等。

非结核分枝杆菌常常可以从自然环境和室内用水中分离出来,是人类大多数感染的主要来源。许

多非结核分枝杆菌,尤其是蟾分枝杆菌(*Mycobacterium xenopi*)、堪萨斯分枝杆菌和猿分枝杆菌(*Mycobacterium simiae*)常可以从城市水源中分离到。因此,并非所有的非结核分枝杆菌的分离都代表有真正的感染,也可能为定植或污染。

2 人类非结核分枝杆菌疾病

94%的非结核分枝杆菌感染有肺部临床表现,也可涉及皮肤、骨骼和淋巴结。感染有时呈播散性,如不及时治疗,可以致命。

慢性肺部疾病是非结核分枝杆菌感染最常见的临床类型,多数由鸟肿分枝杆菌复合体引起,其次是堪萨斯分枝杆菌。免疫抑制的患者及肺部有器质性疾病的患者为高发人群,尤其是慢性阻塞性肺部疾病和支气管扩张患者。因此,非结核分枝杆菌感染在下列人群中显著增多:肺泡蛋白沉积、尘肺、肺囊性纤维化及食管动力失调等患者,肺结核引起的实质性瘢痕和纤维化也可增加非结核分枝杆菌感染的危险性。

非结核分枝杆菌肺病常伴随某些症状,如慢性或复发性咳嗽、咳痰、呼吸困难,也可发生全身症状,如发热、乏力、不适、盗汗、消瘦等,偶有咯血。非结核分枝杆菌肺病有时与活动性肺结核相似,尤其是堪萨斯分枝杆菌引起的感染。

非结核分枝杆菌肺病主要有 2 种肺部表现:纤维结节性疾病和结节性支气管扩张性肺病,每种表现均有各自的流行病学特征及临床过程。一般认为空洞/纤维结节性疾病是非结核分枝杆菌肺病的主要表现,多发生于 40~50 岁的男性,常见于吸烟者、慢性阻塞性肺部疾病患者和酗酒者。肺尖纤维空洞性改变为典型特点。患者常发生咳嗽、咯血及全身症状,可通

[收稿日期] 2008-04-29

[作者简介] 李洁(1968-),女(汉族),湖南省长沙市人,检验师,主要从事医院感染微生物检验研究。

[通讯作者] 李洁 E-mail:jl2008@hotmail.com

过胸片及临床表现与结核病相区别。此外,抗酸染色为强阳性。非结核分枝杆菌疾病如不治疗,将迅速进展,导致广泛的肺空洞、纤维化及呼吸衰竭。

结节性支气管扩张性疾病主要见于既往无肺病史的老年妇女(80%),多数患者为白种人(95%),平均发病年龄 70 岁。患者很少有吸烟及酗酒史,常有相同的体型:偏瘦、漏斗胸、脊柱后侧凸、脊柱侧凸及三尖瓣脱垂,这些体型在临床上称为“Windermere 女士综合征”。X 线显示典型的外周支气管血管小结节呈树芽状密度分布,局灶性圆柱状支气管扩张,最常累及右上叶和舌叶。结节性支气管扩张性疾病通常较轻微,病程进展缓慢,但可以造成严重的疾患或死亡。

2.1 过敏性肺炎 非结核分枝杆菌感染可表现为过敏性肺部综合征,即通常所称的“热浴肺病”,表现为实质性肺炎和活动性感染。临床表现常为亚急性,主要症状为咳嗽、气促及发热,肺结节性炎症常见,可以进展为低氧血症呼吸衰竭,与其他过敏性肺炎相似。患者常为年轻人和非吸烟者。胸部 X 线检查显示弥漫性结节性浸润及毛玻璃样改变,病变常分布在肺中叶。根据此特点可与其他过敏性肺炎及其他结节病相区别。组织病理学检查显示非坏死性肉芽肿及机化性肺炎。过敏性肺炎的诊断需根据非结核分枝杆菌的分离及相应的临床症状、X 线检查和病理学检查。

避免接触过敏原是阻止疾病发展的关键。皮质类固醇可改善通气功能,抗菌药物治疗有助于康复。为防止疾病的慢性进展,与其他非结核杆菌疾病不同,短疗程(3~6 个月)的抗菌药物治疗有效,且预后好,经治疗后症状可以迅速消失。

2.2 播散性非结核分枝杆菌感染 播散性非结核分枝杆菌感染具有致命性,几乎只发生于艾滋病患者中。而在其他免疫抑制性疾病的患者中少见,已有报道感染发生于心、肾移植与长期使用皮质类固醇及白血病患者中,大多数感染是由鸟肿分枝杆菌及堪萨斯分枝杆菌引起。播散性非结核分枝杆菌感染在进展期艾滋病患者中不鲜见,感染危险性随 CD4 计数的逐渐减少而增高。其常发生于 CD4 计数低于 25 的患者,而 CD4 计数低于 50 的患者,已具有危险性。其临床表现及体征包括:贫血、发热、盗汗、消瘦、肝脾大。对于最初接受抗逆转录病毒治疗的患者,播散性非结核分枝杆菌感染可能会与免疫重建综合征相混淆。免疫重建综合征是接受高效抗艾滋病病毒感染治疗患者产生的对无痛性非结核分枝杆菌感染的强烈局部炎症反应,表现为疼痛性

化脓性淋巴结病、肺部浸润及皮肤脓肿。

艾滋病和非结核分枝杆菌感染应同时治疗,大环内酯类药物是播散性非结核分枝杆菌感染的基本治疗药物,但在仅接受此类药物治疗的患者中,50%仍会产生耐药性而导致治疗失败,所以治疗方案应包含乙胺丁醇和利福平。

2.3 分枝杆菌淋巴结炎 虽然由分枝杆菌感染而导致的淋巴结炎发生率不高,但美国每年仍有约 300 例感染发生。由于诊断时未考虑此感染以及未分离出非结核分枝杆菌,真正的非结核分枝杆菌淋巴结炎病例数高于此数字。成年人如果无艾滋病病毒感染,很少发生此感染。所以,非结核分枝杆菌淋巴结炎主要发生在儿童。颈淋巴结炎是最常见的类型,80%由鸟肿分枝杆菌复合体引起,其次为瘰疬分枝杆菌(*Mycobacterium scrofulaceum*)、麻尔摩尔分枝杆菌(*Mycobacterium malmoense*)及嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium heamophilum*)。临床表现常在不知不觉间加剧,全身性症状少见,最常见的症状为无触痛性、单侧(95%)腺病,常累及颌下、颌下、颈部或耳前的淋巴结,受累的淋巴结可能会迅速肿大、破溃形成引流性窦道。诊断应依据淋巴结是否分离出非结核分枝杆菌。对于可疑的病例,由于用细针抽吸或切开引流易形成瘘管,最好采用切除性活检。治疗采取对累及的淋巴结进行外科手术切除,经切除后,95%的患者可治愈,如无其他部位感染,一般不需进行内科治疗。

3 非结核分枝杆菌疾病的诊断

非结核分枝杆菌普遍存在于环境中,多数为污染菌。此类菌也可定植于肺结构异常患者的呼吸道。分离自呼吸道的非结核分枝杆菌并不代表有真正的感染,诊断还必须有临床症状及 X 线检查的支持。非结核分枝杆菌肺部感染(最常见的感染部位)的诊断必须进行支气管物培养,且必须在不同的日期进行 3 次痰培养,其中 2 次必须为阳性。如果痰培养常为阴性者可进行支气管镜冲洗或支气管镜灌洗培养,单次培养阳性可作为诊断依据。从活检标本(经支气管肺部活检、外科手术肺部活检或感染组织切除活检)分离出非结核分枝杆菌或病理检查显示为肉芽肿性炎症也可以作为诊断依据。根据临床及 X 线检查高度怀疑的患者,如果非结核分枝杆菌培养为阴性,应重复进行培养。单次非结核分枝杆菌培养阳性不能肯定为非结核分枝杆菌疾病。污染

是常见的,尤其是痰标本。即使用自来水冲洗支气管镜或培养皿也可以产生污染而导致假阳性。因此,明确诊断必须根据高度怀疑的临床症状和可信的微生物学检查,所有的阳性培养结果都应高度怀疑,尤其是罕见的细菌及常构成污染的细菌,如戈登分枝杆菌、产黏液分枝杆菌(*Mycobacterium mucogenicum*)、土分枝杆菌(*Mycobacterium terrae*)、堪萨斯分枝杆菌及脓肿分枝杆菌。

非结核分枝杆菌疾病的表现与活动性肺结核相似,均能产生空洞性浸润、肺外疾病、肉芽肿、咯血及全身症状。因此,所有被怀疑的非结核分枝杆菌疾病必须排除结核病,尤其是抗酸染色阳性。其他的肺部肉芽肿性疾病,如类肉瘤病及真菌感染也与非结核分枝杆菌疾病相似,应加以鉴别。

4 非结核分枝杆菌疾病的治疗

非结核分枝杆菌疾病的治疗很少是及时的,因为其诊断常常很难确定。有些患者仅有轻微的症状及不明显的 X 线表现,治疗常被延误。根治也很困难。另外,治疗费用昂贵,副作用多,患者常难以忍受。所以,临床医生应根据疾病进展的危险性与高额费用及药物的毒副作用等方面平衡考虑对患者的治疗。并非所有的患者都必须将治愈作为最终的治疗目标,对于有些患者,缓解症状及尽可能地减缓疾病的进展也可以作为合理的目标。治愈常常很困难,对于刚开始接受治疗的患者,应将临床症状、X 线表现及微生物学检查结果的改善作为合理的治疗目标。非结核分枝杆菌疾病的治疗应包括多种药物,尽可能地清除致病菌及减少其耐药性,基础药物包括大环内酯类药物、乙胺丁醇及利福平,最好 3 种药物同时用,以免产生耐药性。在大多数情况下,每日均应进行治疗,但对于不能耐受及不需强化治疗的患者应进行间歇性治疗(每周 3 次)。大环内酯类药物是治疗非结核分枝杆菌疾病最有效的药物,因此,美国胸科协会推荐所有的治疗非结核分枝杆菌感染的方案均应包括大环内酯类药物。一般认为克拉霉素效果较好,而患者则对阿奇霉素有较好的耐受性。

结节性支气管扩张性肺病、病情较轻及无痛性感染的患者,可以采用每周 3 次的治疗方案,即:每次克拉霉素 1 000 mg 或阿奇霉素 500 mg + 乙胺丁醇 25 mg/kg + 利福平 10 mg/kg(最大剂量 600 mg/次)。对于有空洞性疾病、以前有治疗史及病情一般或严重的患者,不推荐间歇性药物治疗。如患者有

空洞/纤维结节性疾病或严重全身性感染,则须进行更积极的(强化)治疗,推荐的治疗方案为三联用药,可考虑:克拉霉素 1 000 mg/d(或 500 mg/次,2 次/d)或阿奇霉素 250 mg/d;利福布汀 150~300 mg/d 或利福平 10 mg/(kg·d)(最大剂量 600 mg/d);乙胺丁醇 15 mg/(kg·d)。对于严重或顽固性疾病的患者,可考虑阿米卡星静脉给药或链霉素肌肉注射 2~3 个月。治疗成功的标准要根据症状是否消除(或控制)及痰培养是否转阴,治疗期间应每日进行痰培养,以评估治疗效果及指导治疗的持续时间。临床症状常在治疗 4~6 个月内缓解,患者在接受多药治疗方案(包括大环内酯类药物)的 6~12 个月内痰培养转阴,痰培养转阴后,应持续治疗一年。因此,治疗持续时间一般为 18~24 个月,对于有些患者,则可能需要更长时间。

非结核分枝杆菌疾病的治疗失败并不鲜见,如果患者在适当药物治疗后 6 个月内未见临床症状好转或 12 个月后痰培养未转阴,可认为治疗失败。治疗失败与下列因素有关:患者对治疗的不顺应或不耐受,有空洞或支气管扩张,对药物耐药(尤其是大环内酯类药物),复发和再感染也很常见,但可能与对药物的敏感性无关。患者如果对大环内酯类药物耐药,约 1/3 在 1 年内死亡,约 1/2 在 2 年内死亡。对于产生耐药的患者,延长药物治疗过程,包括肠道内给药及外科手术切除可得到一定的改善。治疗失败的患者再次接受治疗后很难产生理想的效果,因此,人们提倡初始治疗采用强化方案,但是,强化治疗方案必须权衡治疗效果及药物毒副作用的利弊。

外科切除可作为非结核分枝杆菌感染的辅助疗法,适用于内科治疗无效或失败及复发性与顽固性咯血的患者。对大环内酯类药物耐药的患者,外科手术联合多药治疗方案明显优于单纯的内科药物治疗。外科切除对于局灶性疾病效果最明显,对于非结核分枝杆菌感染引起的孤立性肺结节也有疗效。

由于非结核分枝杆菌感染治疗的长期性、难以耐受性和常见的无效性,尤其是日益增多的非结核分枝杆菌感染,临床医生应充分熟知和重视非结核分枝杆菌引起的疾病,尽早诊断与治疗。

[参考文献]

- [1] Christopher J. Nontuberculous mycobacteria: Update on diagnosis and treatment [EB/OL]. [2007]. <http://www.medscape.com/viewarticle/568541>.