

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233413

· 论 著 ·

## 44 株 HIV/MAV 双重感染者 MAV 基因分型和药敏结果分析

李祥芳, 丁寿鹏, 高婧华, 吴利先

(大理大学基础医学院微生物与免疫学教研室, 云南 大理 671000)

**[摘要]** **目的** 了解云南省西南地区人类免疫缺陷病毒(HIV)/鸟结核分枝杆菌(MAV)双重感染者 MAV 的基因型和耐药情况。**方法** 选取 12 个可变数目串联重复序列(VNTR)特异性位点, 采用分枝杆菌串联重复序列(MATR-VNTR)基因分型法对 MAV 进行基因分型; 采用聚合酶链反应(PCR)扩增菌株 DNA 后进行琼脂糖凝胶电泳, 获得 MAV 的 DNA 指纹图谱, 再应用 Quantity One 和 BioNumerics 6.7 软件对电泳图进行数字化处理并通过非加权组平均法(UPGMA)进行聚类分析。采用比例法测试 44 株 MAV 对 10 种不同抗菌药物的敏感性。**结果** 各位点 VNTR 基因分型的 Hunter-Gaston 指数(HGDI)存在差异, 其中 MATR-5 最高, 为 0.68, MATR-1、2、3、4、6、7、9、13、15 位点的 HGDI 值均 $\geq 0.5$ ; 通过聚类分析, 44 株 MAV 分为 6 个集群。药敏试验结果显示, 利福布汀对 MAV 的体外抗菌活性最好(耐药率为 0), 其次是乙胺丁醇(耐药率 86.4%, 38/44), 所有菌株对其余 8 种药物均耐药。**结论** 选取的 12 个位点 VNTR 基因分型法在云南省西南地区具有较高分辨率, 来自云南省不同地区的 MAV 分离株耐药情况严峻。

**[关键词]** 鸟结核分枝杆菌; 基因分型; VNTR; 药敏试验; HIV

**[中图分类号]** R378.911

## Genotyping and antimicrobial susceptibility of 44 *Mycobacterium avium* strains from persons with HIV/MAV double infection

LI Xiang-fang, DING Shou-peng, GAO Jing-hua, WU Li-xian (Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the genotypes and drug resistance of *Mycobacterium avium* (MAV) from persons with HIV/MAV double infection in southwest region of Yunnan Province. **Methods** 12 specific loci of variable-number tandem repeat (VNTR) were chosen, and genotyping of MAV was performed with MAV tandem repeats (MATR-VNTR). DNA of the strains was amplified by polymerase chain reaction (PCR), and DNA fingerprint of MAV was obtained by agarose gel electrophoresis. The electrophoresis result was digitized by Quantity One and BioNumerics 6.7 software, and cluster analysis was carried out by unweighted pair-group method with arithmetic means (UPGMA). Susceptibility of 44 MAV strains to 10 different antimicrobial drugs was tested by proportional test method. **Results** The Hunter-Gaston discriminatory index (HGDI) of VNTR genotyping of each locus was different. MATR-5 was the highest (0.68). HGDI values of MATR-1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 13, and 15 were all  $\geq 0.5$ . Through cluster analysis, 44 MAV strains were divided into 6 clusters. Antimicrobial susceptibility results showed that rifabutin had the best *in vitro* antimicrobial activity against MAV (resistance rate 0), followed by ethambutol (resistance rate 86.4%, 38/44). All strains were resistant to the other 8 antimicrobial agents. **Conclusion** VNTR genotyping method of the selected 12 loci has high resolution in southwest Yunnan, and antimicrobial resistance of MAV strains from different regions in southwest region of Yunnan Province is serious.

**[Key words]** *Mycobacterium avium*; genotyping; VNTR; antimicrobial susceptibility test; HIV

[收稿日期] 2022-09-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760357)

[作者简介] 李祥芳(1997-),女(汉族),云南省宣威市人,硕士研究生,主要从事非结核分枝杆菌致病机制研究。

[通信作者] 吴利先 E-mail: w\_lixian@163.com

非结核分枝杆菌 (*nontuberculous mycobacteria*, NTM) 包括除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外的所有分枝杆菌, 目前已超过 200 种<sup>[1]</sup>。NTM 广泛存在于自然界的水、土壤、灰尘、鱼类和家禽中, 人类主要从自然环境中感染, 如污水、气溶胶等, 人与人之间传播感染罕见。最新流调结果<sup>[2]</sup>显示, NTM 肺病呈逐年增长趋势。全国结核病监测项目<sup>[3]</sup>报告, NTM 占结核菌涂阳临床培养的 22.9% (83/363)。当患者免疫功能下降甚至缺陷时, 极易从环境中感染 NTM。鸟结核分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*, MAV) 为主要致病性 NTM, 许多国家 MAV 感染每年都在增加<sup>[4]</sup>。MAV 被认为是一种机会性致病菌, 在感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的患者中极易引起全身性播散性疾病, 而宿主免疫系统正常时一般不引起疾病<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现, 鸟结核分枝杆菌复合群 (*Mycobacterium avium complex*, MAC) 是 HIV 感染者中最常见的致命条件致病菌之一。与未感染 HIV 的患者相比, HIV 感染者的 MAC 发病率更高, MAC 相关死亡率高出 1 000 倍<sup>[7]</sup>。MAV 属于缓慢生长不产色菌 (*slowly growing nonpigmented mycobacterium*, SGN), 菌落呈淡黄色或灰白色, 既不受光的影响, 也不产生色素。NTM 有复杂的细胞壁结构, 导致其对多种抗菌药物产生耐药, 因此, 在治疗 NTM 肺病前进行药敏试验, 可提高治愈率。目前对 MAV 菌株的基因型、药物敏感性的相关知识仍知之甚少。基因分型和多态性分析是现代分子流行病学研究和监测的基础, 从分子水平研究病原菌的进化程度和变异趋势, 了解云南 HIV 相关 NTM 病的病原体种类、分布特点、流行现状以及基因型变异的相关性, 可为 NTM 病的诊断、预防和治疗措施的制定提供基础。为找到对云南省西南地区 MAV 基因分型分辨率较高的方法和 MAV 敏感的药物, 本研究对该地区 HIV 患者体内的 MAV 分离株进行了数目可变串联重复序列 (VNTR) 分型和药物敏感性试验。

## 1 对象与方法

1.1 菌株 44 株 MAV 分别来自大理州 (4 株)、德宏州 (25 株)、保山地区 (15 株) 疾病预防控制中心, 且均分离自 HIV 阳性临床患者。

1.2 仪器与试剂 美国医用生物聚合酶链反应 (PCR) 扩增仪, 英国 Syngene 凝胶成像分析仪, 药敏培养基 (阿米卡星、卡那霉素、链霉素、卷曲霉素、利

奈唑胺、克拉霉素、左氧氟沙星、利福布丁、异烟肼、乙胺丁醇)、中性罗氏培养基、麦氏比浊管 1.0 均由珠海贝索生物技术有限公司生产, 美国 BD 公司的 OADC 增菌液, 天根生化科技生产的  $2 \times$  Taq PCR 预混试剂 II 及 D2000 DNA Marker, 海利士有限公司生产的琼脂糖, 上、下游引物序列依据文献<sup>[5, 8]</sup>设计, 由南京金斯瑞生物科技合成。

### 1.3 方法

1.3.1 DNA 提取 使用无菌接种环刮取菌株于  $500 \mu\text{L}$   $1 \times$  TE 溶液中,  $100^\circ\text{C}$  30 min 水浴灭活,  $12\ 000\ \text{r}/\text{min}$  离心 10 min, 取上清  $4^\circ\text{C}$  存放备用。

1.3.2 核酸扩增 PCR 反应体系:  $2.5 \mu\text{L}$  DNA 模板、上下游引物各  $1 \mu\text{L}$ 、 $12.5 \mu\text{L}$   $2 \times$  Taq PCR 预混试剂 II、 $8 \mu\text{L}$  去离子水。扩增程序:  $94^\circ\text{C}$  10 min;  $94^\circ\text{C}$  40 s;  $65^\circ\text{C}$  30 s (退火温度随不同菌株变化而变化);  $72^\circ\text{C}$  40 s, 30 个循环;  $72^\circ\text{C}$  6 min。

1.3.3 琼脂糖凝胶电泳 用  $1 \times$  TAE 配制 2% 的琼脂糖凝胶, 选择 D2000 DNA Marker, 电泳电压为 120 V, 电泳时间 35 min, 电泳结束后将胶块置于凝胶成像分析仪中观察结果。将 TIFF 格式的图片导入 Quantity One 软件, 确定每个菌株位点基因的分子量大小及 VNTR 位点的重复次数, 并根据 Hunter-Gaston 公式<sup>[5]</sup> 计算出 VNTR 的 Hunter-Gaston 指数 (HGDI)。

1.3.4 聚类分析 将计算出的 44 株菌的位点重复次数做成 txt 格式的表格, 导入 Bio Numerics (6.7) 软件, 并通过非加权组平均法 (UPGMA) 生成谱系图。

1.3.5 药敏试验 采用比例法, 先配制  $1\ \text{mg}/\text{mL}$  的 MAV 菌液, 再稀释成浓度为  $10^{-2}$ 、 $10^{-4}\ \text{mg}/\text{mL}$  的菌液, 划线法将菌液均匀接种至对照及含抗菌药物培养基上, 置于  $37^\circ\text{C}$  培养箱 4 周后判读结果。

1.3.6 统计学分析 应用 SPSS 26.0 进行统计分析, 采用二元 logistic 回归法分析不同分枝杆菌串联重复序列 (MATR-VNTR) 基因位点与药物耐药之间的相关性。

## 2 结果

2.1 VNTR 基因型和聚类分析 44 株 MAV 菌株进行 12 个位点基因分型, 发现不同菌株在不同位点的片段大小存在差异, 说明云南省西南部边境地区的 MAV 具有基因多态性。44 株菌 MATR-1 位点扩增片段的琼脂糖凝胶电泳结果见图 1。

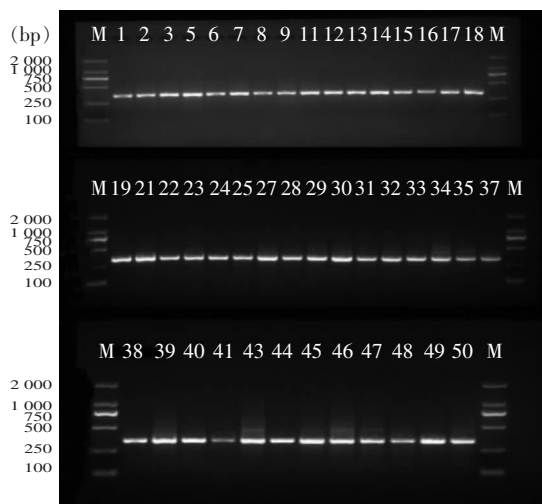


图 1 MAV MATR-1 位点结果图

Figure 1 Diagram of *Mycobacterium avium* MATR-1 loci

在显示 VNTR 图谱关系的系统发育树中, MAV 分离株被分成 6 个主要集群。集群 I、II、III、IV、V 和 VI 分别由 3、17、9、12、1 和 2 个分离株组成, 44 株 MAV 中没有成簇菌株存在。见图 2。来自三个地区的 MAV 分离株之间的等位基因存在较大差异, 见表 1。表中显示, 大理市 MAV 5 个 VNTR 基因位点 (MATR-1、5、7、9、15) 分辨率较高 (HGDI $\geq$ 0.5), 保山市 MAV 9 个 VNTR 基因位点

(MATR-1、2、3、5、6、7、9、13、15) 分辨率较高 (HGDI $\geq$ 0.5), 德宏州 MAV 10 个 VNTR 基因位点 (MATR-1、2、3、4、5、6、7、9、13、15) 分辨率较高 (HGDI $\geq$ 0.5)。44 株菌株中, 10 个 VNTR 基因位点 (MATR 1、2、3、4、5、6、7、9、13、15) 的多样性指数高 (HGDI $\geq$ 0.5), 2 个 VNTR 基因位点 (MATR 8、16) 的多样性指数较低。

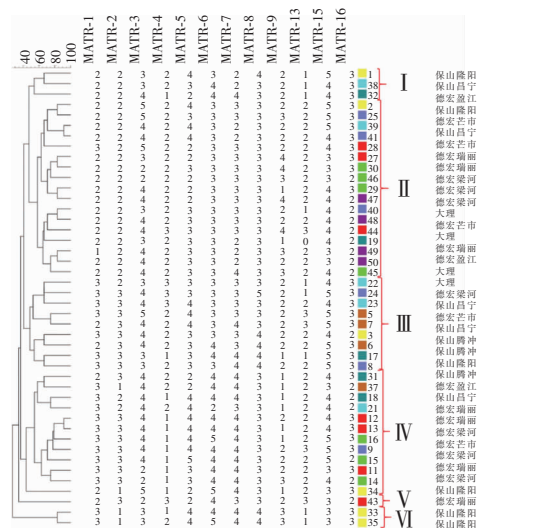


图 2 MAV 聚类分析图

Figure 2 Cluster analysis diagram of MAV

表 1 三个地区 VNTR 基因位点重复次数的菌株分布及分辨率

Table 1 Distribution and resolution of strains with repetition times of VNTR gene locus in three regions

MATR 位点	来源	MATR 位点重复次数					分辨率 HGDI 值	总分辨率 HGDI 值	MATR 位点	来源	MATR 位点重复次数					分辨率 HGDI 值	总分辨率 HGDI 值			
		0	1	2	3	4					5	0	1	2	3			4	5	
MATR-1	大理	0	1	3	0	0	0	0.50	MATR-7	大理	0	0	2	2	0	0	0.67	0.64		
	保山	0	0	7	8	0	0	0.53		保山	0	0	3	7	5	0	0.68			
	德宏	0	0	13	12	0	0	0.52		德宏	0	0	2	10	13	0	0.59			
MATR-2	大理	0	0	4	0	0	0	0	0.58	MATR-8	大理	0	0	0	4	0	0	0	0	0.31
	保山	0	4	6	5	0	0	0.70	保山		0	0	0	10	5	0	0.48			
	德宏	0	0	13	12	0	0	0.52	德宏		0	0	0	22	2	1	0.23			
MATR-3	大理	0	0	0	0	4	0	0	0.64	MATR-9	大理	0	0	2	1	1	0	0.83	0.66	
	保山	0	0	0	5	7	3	0.68	保山		0	3	10	2	0	0	0.53			
	德宏	0	0	5	5	13	2	0.67	德宏		0	7	11	4	3	0	0.72			
MATR-4	大理	0	0	4	0	0	0	0	0.55	MATR-13	大理	0	0	4	0	0	0	0	0.52	
	保山	0	2	11	2	0	0	0.46	保山		0	5	8	2	0	0	0.63			
	德宏	0	10	12	3	0	0	0.62	德宏		1	4	17	3	0	0	0.52			
MATR-5	大理	0	0	1	3	0	0	0.50	0.68	MATR-15	大理	0	0	2	0	2	0	0.67	0.66	
	保山	0	0	2	4	9	0	0.59	保山		0	0	0	4	5	6	0.71			
	德宏	0	0	7	11	6	1	0.70	德宏		0	0	0	5	13	7	0.64			
MATR-6	大理	0	0	0	4	0	0	0	0.57	MATR-16	大理	0	0	4	0	0	0	0	0.47	
	保山	0	0	1	8	4	2	0.67	保山		0	0	3	12	0	0	0.34			
	德宏	0	0	0	13	11	1	0.56	德宏		0	0	9	16	0	0	0.48			

2.2 MAV 分离株的耐药性分析 44 株 MAV 的药物敏感性试验结果显示,所有菌株均对利福布丁敏感,耐药率为 0;38 株菌对乙胺丁醇耐药,耐药率 86.4%;所有菌株对阿米卡星、卡那霉素、链霉素、卷曲霉素、利奈唑胺、克拉霉素、左氧氟沙星、异烟肼 8 种抗菌药物均耐药。

2.3 不同 MATR-VNTR 拷贝数多态性对药物耐药的影响 除乙胺丁醇外,所有菌株对其他 9 种抗菌药物均全部耐药或全部敏感,故只对乙胺丁醇进行统计学分析。以对乙胺丁醇是否耐药作为因变量(因变量赋值为耐药 = 1,敏感 = 0,logistic 回归纳入和排除标准分别为 0.05、0.10),以各基因位点拷贝数为自变量进行二元 logistic 回归分析,结果显示,所有基因位点均不对耐药性产生影响。

### 3 讨论

NTM 感染过去在我国一直被忽视,认为不如结核病重要。随着鉴定方法的进步和认识的提高,MAV 相关疾病越来越受到关注。然而,关于 NTM 感染的细菌学或临床医学的知识仍然不够全面。研究<sup>[9]</sup>表明,MAC 是全世界 NTM 中最常见的菌种,占有 NTM 分离株的 34%~61%。Shin 等<sup>[10]</sup>鉴定了从不同国家收集的 77 个临床分离株,均为 MAV。也有研究<sup>[11]</sup>发现,10% 的 HIV 患者有 MAC 感染,且 MAC 感染可能是 HIV 感染者不可避免的并发症。NTM 引起的 NTM 肺病是晚期 HIV 感染者中最常见和最严重的感染之一。NTM 病种类较多,绝大多数(>90%)由 MAC 感染引起,而 MAC 感染引起的疾病中 90% 由 MAV 感染引起<sup>[12]</sup>。除了一些流行病学资料,我国对 MAV 临床分离株的细菌学特征缺乏全面研究,加之其日益流行,对一线抗菌药物的耐药率以及其感染发病率和病死率增高<sup>[13]</sup>,MAV 感染成为了令人担忧的新发传染病。

对于 MAV 的基因分型,已报道 MATR-VNTR 和分枝杆菌散在重复单元(MIRU-VNTR)两种分型方法,均使用靶向串联重复位点组合中的变异<sup>[5]</sup>。MATR-VNTR 作为 VNTR 分析方法,使用可变串联重复序列,不仅包含 MIRU 区域,还包含精确串联重复区域(ETR)<sup>[14]</sup>。两种分型方法原理相同,不同之处在于所用的 VNTR 位点的组合。MATR-VNTR 方法优点较多:首先,基于聚合酶链反应易于实施;其次,只需少量 DNA 即可进行试验;再次,结果用数字表示,较容易创建数据库<sup>[15]</sup>。本研究采用了 MATR-VNTR 基因分型方法,结果显示 10 个

VNTR 基因位点(MATR 1、2、3、4、5、6、7、9、13、15)的多样性指数较高。初步说明,MATR-VNTR 基因分型方法更适合用于云南省西南地区 MAV 的基因分型,且具有较高分辨率。

MAV 对受试药物的敏感性不一致,药物敏感性试验提供了抗 MAV 候选抗菌药物的相关信息,因此,在建立治疗方案之前有必要进行药敏试验。本研究中 44 株 MAV 对利福布丁高度敏感,无耐药菌株,6 株菌株对乙胺丁醇敏感,所有菌株对异烟肼、卡那霉素、链霉素、左氧氟沙星、卷曲霉素、克拉霉素、阿米卡星、利奈唑胺全部耐药。与相关研究<sup>[16]</sup>结果一致,发现 NTM 耐药严重,异烟肼耐药率最高(100%),其次为链霉素(94.9%)、乙胺丁醇(52.5%)。未获得 NTM 药敏结果时,这些敏感药物临床上可优先使用。NTM 分离株对极少数药物表现出高度敏感性。在最常见的临床菌株中,MAV 的药物耐药率最高(73.1%,19/26,而平均耐药率<50%),其次是脓肿分枝杆菌(33.3%,9/27)<sup>[17]</sup>。NTM 的耐药性与其细胞壁存在外排泵有关,这种外排泵对氟喹诺酮类药物的流出有促进作用,过度表达会增强耐药性,所以可以使用外排泵抑制剂来提高抗分枝杆菌药物的疗效<sup>[18]</sup>。目前已知的各种外排泵抑制剂中,吩噻嗪类(尤其是硫利达嗪)和维拉帕米的效果最好。吩噻嗪类药物在体外<sup>[19]</sup>和体内<sup>[20]</sup>都具有抗菌活性的额外优势。本研究中,44 株 MAV 均对阿米卡星和克拉霉素耐药,可能是由 MAV 中 *rrs* 和 23S rRNA 基因突变导致。利福布丁属于利福霉素类抗结核药物,经常用于 NTM 感染的治疗。利福霉素类药物通过抑制 DNA 依赖的 RNA 聚合酶阻止 DNA 转录到 RNA,达到抑菌的效果。此外,利福布丁还是细胞色素 P450 酶(CYP450)和其他几种酶及转运体的有效诱导剂,可引起多种药物相互作用,提高抑菌能力<sup>[21]</sup>。药敏试验结果显示所有菌株都对利福布丁敏感,说明基因分型与药物敏感性之间不存在相关性。临床通常根据 ATS/IDSA 指南<sup>[12]</sup>使用大环内酯类、利福平和乙胺丁醇组成的三药方案治疗 NTM 疾病,一般不单一用药,以免增加细菌耐药性。NTM 病作为 HIV 阳性患者常见并发症,其药物治疗的疗效和预后还与患者基础疾病的严重程度相关。一般 HIV 阳性患者的 NTM 疾病发病率和病死率比 HIV 阴性患者高 1 000 倍<sup>[7]</sup>。

本研究存在以下局限性。首先,收集的菌株数量较少,且菌株采样周期不同,导致试验可能存在偏差。第二,体外测得的药物敏感性和体内观察的药物活性之间存在差异。第三,由于药敏温育时间长,

所测抗菌药物存在稳定性问题。

综上所述,本研究发发现利福布丁对 MAV 具有较强的抗菌活性,可在临床上使用该药物对患者进行治疗。此外,12 个位点 VNTR 基因分型方法在云南省西南地区具有高鉴别性,且 MAV 具有基因多态性。来自中国不同地区的分离株的细菌学特征差异显著,除反映菌株存在地域差异之外,还强调了从当地取样进行研究的重要性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(4): 727 - 752.
- [2] 邵燕, 陈诚, 竺丽梅. 非结核分枝杆菌疾病的流行病学研究[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(4): 374 - 377.  
Shao Y, Chen C, Zhu LM. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease[J]. Jiangsu Journal of Preventive Medicine, 2019, 30(4): 374 - 377.
- [3] Yu X, Liu PN, Liu G, et al. The prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections in mainland China: systematic review and Meta-analysis[J]. J Infect, 2016, 73(6): 558 - 567.
- [4] Ito Y, Hirai T, Fujita K, et al. Increasing patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and associated underlying diseases in Japan[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(5): 352 - 356.
- [5] Inagaki T, Nishimori K, Yagi T, et al. Comparison of a variable-number tandem-repeat (VNTR) method for typing *Mycobacterium avium* with mycobacterial interspersed repetitive-unit-VNTR and IS1245 restriction fragment length polymorphism typing[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(7): 2156 - 2164.
- [6] Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(6): 361 - 373.
- [7] Álvaro-Meca A, Rodríguez-Gijón L, Díaz A, et al. Trends in nontuberculous mycobacterial disease in hospitalized subjects in Spain (1997 - 2010) according to HIV infection[J]. HIV Med, 2015, 16(8): 485 - 493.
- [8] 翟凯新, 刘丽婷, 陈晓文, 等. 大理地区 HIV 相关鸟结核分枝杆菌 MLVA 基因分型研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(8): 929 - 933.  
Zhai KX, Liu LT, Chen XW, et al. Study on MLVA genotyping of HIV-associated *Mycobacterium avium* in the Dali area[J]. Journal of Pathogen Biology, 2020, 15(8): 929 - 933.
- [9] Cowman S, van Ingen J, Griffith DE, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2019, 54(1): 1900250.
- [10] Shin SJ, Lee BS, Koh WJ, et al. Efficient differentiation of

*Mycobacterium avium* complex species and subspecies by use of five-target multiplex PCR[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4057 - 4062.

- [11] Heidary M, Nasiri MJ, Mirsaedi M, et al. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with human immunodeficiency virus: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 9994 - 10001.
- [12] 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.
- [13] Crilly NP, Ayeh SK, Karakousis PC. The new frontier of host-directed therapies for *Mycobacterium avium* complex[J]. Front Immunol, 2020, 11: 623119.
- [14] Frothingham R, Meeker-O'Connell WA. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats[J]. Microbiology (Reading), 1998, 144 (Pt 5): 1189 - 1196.
- [15] Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(12): 4498 - 4510.
- [16] Wang DM, Liao Y, Li QF, et al. Drug resistance and pathogenic spectrum of patients coinfecting with nontuberculous *Mycobacteria* and human-immunodeficiency virus in Chengdu, China[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(11): 1293 - 1297.
- [17] Zhou L, Xu D, Liu HC, et al. Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous *Mycobacteria* in mainland China, 2000 - 2019: systematic review and Meta-analysis[J]. Front Public Health, 2020, 8: 295.
- [18] van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous *Mycobacteria* [J]. Drug Resist Updat, 2012, 15(3): 149 - 161.
- [19] van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al. Are phylogenetic position, virulence, drug susceptibility and *in vivo* response to treatment in *Mycobacteria* interrelated? [J]. Infect Genet Evol, 2012, 12(4): 832 - 837.
- [20] van Soolingen D, Hernandez-Pando R, Orozco H, et al. The antipsychotic thioridazine shows promising therapeutic activity in a mouse model of multidrug-resistant tuberculosis[J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12640.
- [21] Egelund EF, Fennelly KP, Peloquin CA. Medications and monitoring in nontuberculous *Mycobacteria* infections[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(1): 55 - 66.

(本文编辑:翟若南、左双燕)

**本文引用格式:**李祥芳,丁寿鹏,高婧华,等. 44 株 HIV/MAV 双重感染者 MAV 基因分型和药敏结果分析[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 275 - 279. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233413.

**Cite this article as:** LI Xiang-fang, DING Shou-peng, GAO Jing-hua, et al. Genotyping and antimicrobial susceptibility of 44 *Mycobacterium avium* strains from persons with HIV/MAV double infection[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(3): 275 - 279. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233413.