

· 指南与共识 ·

肾脏移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 近年来，非结核分枝杆菌（NTM）感染呈快速增多趋势，受到广泛关注。肾脏移植受者由于免疫抑制药物等因素的影响，其NTM的感染率升高更为明显，但是由于缺乏充分的研究基础，肾脏移植术后NTM的诊治缺乏规范指引。为进一步规范我国肾脏移植受者NTM病的诊断和治疗，提高我国器官移植领域医务工作者对NTM病的认识和诊治水平，中华医学会器官移植分会组织相关专家，参考美国胸科协会及欧洲呼吸协会发布的最新版《非结核分枝杆菌病治疗指南》，我国《非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识》《器官移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗技术规范（2019版）》等，结合肾脏移植受者的特点，进行指南制订。

【关键词】 肾脏移植；非结核分枝杆菌；结核分枝杆菌；胞内分枝杆菌；堪萨斯分枝杆菌；鸟分枝杆菌复合体；脓肿分枝杆菌；嗜血分枝杆菌

【中图分类号】 R617, R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0006-14

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial disease in kidney transplant recipients
*Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. *Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China*

Corresponding author: Sun Qiquan, Email: sunqiquan@gdph.org.cn

【Abstract】 In recent years, the infection of nontuberculous mycobacterium (NTM) has been increasing rapidly, which captivates widespread attention. The infection rate of NTM in kidney transplant recipients is more significantly elevated due to the impact of immunosuppressive drugs and other factors. However, due to the lack of sufficient research evidence, relevant guidelines for the diagnosis and treatment of NTM after kidney transplantation are still lacking. To further standardize the diagnosis and treatment of NTM disease in kidney transplant recipients, and deepen medical practitioners' understanding and diagnosis and treatment of NTM disease in organ transplantation in China, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized relevant experts to formulate this guideline by referring to the latest edition of "An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases", "Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Disease", and "Technical Specification for Clinical Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacteria in Organ Transplant Recipients (2019 Edition)", and considering the characteristics of kidney transplant recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Nontuberculosis mycobacterium; Mycobacterium tuberculosis; Intracellular mycobacterium; *Kansas* mycobacterium; Mycobacterium avium complex; Mycobacterium abscess; Hemophilic mycobacterium

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024142

基金项目：国家自然科学基金（82270783、81970650）；广东省自然科学基金（2021A1515011379）；广东省人民医院高层次人才科研基金（KY012021441、KY012021200）

执笔作者单位：510080 广州，广东省人民医院（孙其鹏）；广州医科大学附属第一医院（巨春蓉）；广东省人民医院（罗子寰）；华中科技大学同济医学院附属同济医院（张伟杰）；浙江大学医学院附属第一医院（黄洪锋）

通信作者：孙启全，Email: sunqiquan@gdph.org.cn

非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 指除结核分枝杆菌复合群 (包括结核、牛、非洲、田鼠、山羊等分枝杆菌) 和麻风分枝杆菌以外的一大类分枝杆菌的总称。NTM 共有 190 多个种类和亚种, 部分种类可在所有年龄段人群中致病, 并可影响肺部和肺外部位。NTM 曾用名非典型分枝杆菌、非典型抗酸杆菌、非分类分枝杆菌、未分类分枝杆菌、无名分枝杆菌、野种分枝杆菌、机会性分枝杆菌、副结核杆菌、假性结核菌等^[1-6]。临床常见的致病菌包括胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、鸟分枝杆菌复合体 (mycobacterium avium complex, MAC)、脓肿分枝杆菌和嗜血分枝杆菌等^[7-8]。基因测序技术的出现改进了分枝杆菌的分类, 种类也随之大量增加。在众多已知的 NTM 中, 只有少数会导致人类疾病。

NTM 可导致肺部、肺外或者全身播散性疾病, NTM 肺病是最常见的表现形式, 全球范围内发病率呈明显上升趋势, 部分国家 NTM 肺病的发病率已经超过传统结核病。实体器官移植 (solid organ transplantation, SOT) 受者主要菌种为 MAC、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和嗜血分枝杆菌等^[1-3, 8]。肾脏移植受者中 NTM 感染风险明显升高, 但缺乏大样本的研究报道^[9]。由于免疫抑制药物等影响, 在诊治肾脏移植受者 NTM 病时, 除了基于普通人群 NTM 的诊治策略, 还需要结合这部分人群的特殊性来制定治疗方案。因此, 中华医学会器官移植学分会组织相关专家, 针对 NTM 在肾脏移植受者中的特点, 基于当前可获得的最佳证据, 明确证据质量和推荐强度, 并充分考虑卫生经济学效益, 以临床实践和应用为导向, 同时参考美国胸科协会及欧洲呼吸协会发布的最新版《非结核分枝杆菌病治疗指南》、我国《非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识》《器官移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗技术规范 (2019 版)》等^[1-5], 结合肾脏移植受者的特点, 开展了《肾脏移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗指南》制订工作。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE) 上以中英双语注册 (注册号: PREPARE-2023CN828)。

临床问题的遴选及确定: 工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对, 针对既往指南中没有涉

及和有研究进展的内容及临床医师重点关注的内容, 经过问卷调查和专家组会议讨论, 最终形成本指南覆盖的 10 个临床问题, 主要涉及 NTM 病的临床特点、NTM 病的诊断和治疗、NTM 病的预防等方面。

证据检索与筛选: 证据评价组按照人群、干预、对照、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行解构和检索, 检索 Medline、PubMed、The Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、万方知识数据服务平台和中国知网数据库 (CNKI), 纳入指南、共识、系统评价和 meta 分析、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据; 检索词包括: “非结核分枝杆菌” “实体器官移植” “肾脏移植” “诊疗” “指南” “nontuberculous mycobacteria” “solid organ transplantation” “kidney transplantation” “diagnosis and treatment” “guideline”。文献的检索时间为 1990 年 1 月至 2023 年 9 月。完成证据检索后, 每个临床问题均由共识专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献, 确定纳入符合具体临床问题的文献, 完成筛选后两人进行核对, 如存在分歧, 则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级: 本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级 (表 1)。

表 1 证据分级与推荐强度分级

Table 1 Level of evidence and recommended strength grades

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	2c	基于患者结局的研究
C	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见 (即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

推荐意见的形成：综合考虑证据以及我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的 28 条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿的撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

2 NTM 病的临床特点

临床问题 1：NTM 病的危险因素有哪些？NTM 病的传播途径包括哪些？是否存在人传人的情况？我国常见的致病菌是哪类？

推荐意见 1：NTM 病的危险因素包括宿主因素、药物因素和环境因素（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 2：现有研究表明，不但可从环境中感染 NTM，亦可通过气溶胶或污染物实现在人与人之间传播，应引起高度关注（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见 3：我国北方地区最常见菌种为胞内分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌，南方地区为堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和鸟-胞内分枝杆菌（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

大多数国家 NTM 病不强制报告，其流行病学研究较为困难。不同国家或地区的确切数据难以掌握，造成不同研究中 NTM 病的发病率显著不同，但在全球范围内呈上升趋势，部分国家和地区甚至超过结核病^[10-11]。我国 NTM 分离率及 NTM 病发病率也呈上升趋势：2000 年第 4 次全国结核病流行病学抽样调查显示，NTM 在普通人群中的分离率达到 11.1%，2010 年升至 22.9%^[12-13]。北方地区，如北京最常见菌种为胞内分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌，分别占 39.2% 和 37.7%；上海地区最常见菌种为堪萨斯分枝杆菌和胞内分枝杆菌，分别占 45.0% 和 20.8%；广州等华南地区最常见菌种为脓肿分枝杆菌和鸟-胞内分枝杆菌，分别占 41.64% 和 22.18%^[13-16]。

由于缺乏大样本的临床报告，SOT 受者 NTM 病的发生率存在差异，为 1.5%~1.8%。其中，肺部为 NTM 感染的主要部位，在 SOT 受者 NTM 病中，约 86% 为 NTM 肺炎^[17]。不同器官移植术后 NTM 病发生率不一，其中肺脏移植最高，为 0.46%~14.00%；其次为心脏移植，为 0.24%~2.80%；肾脏移植为

0.16%~0.38%，肝脏移植为 0.04%；胰腺及小肠移植数据缺乏^[11]。NTM 感染可以发生在 SOT 术后任何阶段，由于其临床表现不典型，诊治往往被延误^[11, 18]。目前我国缺乏肾脏移植受者 NTM 分离率及 NTM 病发生率的流行病学数据。

虽然 NTM 感染是公认的肾脏移植术后并发症，但其临床特征尚未得到充分描述。荟萃分析指出，感染 NTM 肾脏移植受者平均年龄为 45.6（15.0~73.0）岁，66.1% 为男性；播散性感染最常见（40.0%），其次是皮肤感染（32.2%）、肺部感染（9.6%）。最常见的致病菌为蟾分枝杆菌（19.1%）。感染 NTM 的中位时间为肾脏移植后 37 个月（3 d~252 个月）。从发病到确诊为 NTM 感染的中位时间为 2 个月（3 d~60 个月）。43.3% 的患者治疗时间超过 12 个月。肾脏移植受者因 NTM 感染或合并其他感染而死亡的比例为 21.7%^[19]。

肾脏移植受者属于 NTM 病发生的高危人群，来自患者本身的危险因素包括免疫功能受到抑制、既往感染 NTM 等；其次，伴有结构性肺部病变受者，如慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、肺尘埃沉着病或囊性纤维化等，更易感染^[20-21]。此外，胃食管反流、维生素 D 缺乏症、营养不良等也是危险因素。药物因素包括免疫抑制药、质子泵抑制剂、阿奇霉素、吸入性抗生素等。环境因素包括接触污染的土壤、室内游泳池、热水浴缸、室内加湿器和淋浴器、自来水系统、院内冷热水系统等。

暴露于 NTM 污染的水和土壤，或宿主免疫功能低下是 NTM 感染的主要危险因素。因此，要充分了解患者是否有疫水接触史、外伤史及机体免疫功能状况，进行综合分析评估。现有研究表明，脓肿分枝杆菌病可在人与人之间传播^[2, 4-5]。人与人之间可通过气溶胶或污染物传播，应引起关注。NTM 患者住院治疗期间，应该予以单人病房隔离，防止传播给其他肾脏移植受者；患者呼吸道分泌物的处理，应该参照结核等传染病的管理措施实施。

但是，肾脏移植受者中 NTM 定植和感染的区分比较困难。一项为期 10 年的研究发现，1.5% 的移植受者培养结果为阳性，但其中 82% 为定植菌，只有约 0.26% 分离菌为感染^[18]。

此外，NTM 病的病理变化与结核病相似，二者很难鉴别；NTM 病的机体组织反应较弱，其病变程度相对较轻，干酪样坏死较少，纤维化常见；不同部

位、不同菌种及不同宿主 NTM 病的病理变化亦存在差异^[4-5]。

3 NTM 病的诊断

临床问题 2: 如何准确诊断 NTM 病?

推荐意见 4: NTM 病的诊断不能单纯依靠微生物培养诊断 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 5: 重视患者的流行病学史及现病史采集; 对疑似患者的规范化标本采集是确诊的关键, 注意区分定植与感染 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 6: 对疑似肺部感染患者评估应包括胸部 X 线检查或 CT 扫描; 2 份或更多的痰标本进行培养; 排除其他疾病, 如肺结核和肺部恶性肿瘤 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 7: 建议宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 作为 NTM 感染的快速检测方法 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

不同临床标本所分离培养到的 NTM 菌株临床意义有所不同, 来自血液、淋巴结、骨髓、肝脏、肾脏和脾脏等无菌体液标本分离到 NTM 往往意味着致病菌, 而痰液及支气管肺泡灌洗液等人体呼吸道分离 NTM 要排除标本污染或呼吸道定植的可能。

(1) NTM 病的诊断

临床上, 如果单纯从人体呼吸道标本中分离出 NTM, 而无 NTM 感染的临床表现, 称作 NTM 定植, 不能诊断 NTM 病^[1-5]。NTM 病诊断标准包括两个最基本条件: ①从呼吸道分泌物或相应感染部位标本中分离或培养到 NTM; ②存在相应组织感染的临床表现。来自血液、淋巴结、骨髓、肝脏、肾脏和脾脏等的标本分离到 NTM 往往意味着其为致病菌, 而痰液、诱导痰及支气管肺泡灌洗液等呼吸道标本分离的 NTM 要排除标本污染或呼吸道定植的可能; 不应使用口咽拭子培养或血清学检测来诊断 NTM 病, 同时留取标本期间要避免服用抗菌药物^[1-5]。培养到 NTM 或可疑 NTM 感染, 需进一步进行菌种鉴定 (培养或核酸检测) 及药敏试验。

(2) 抗酸染色

传统的诊断临床标本分枝杆菌感染是基于镜下抗酸染色, 进而特殊培养及生化实验鉴定菌种, 最后检测药物敏感性。抗酸染色阳性并不能鉴别结核分枝杆菌与 NTM, 且只有在标本带菌量在 $10^4 \sim 10^6/\text{mL}$ 时

才能被检出。

(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, 初步鉴定菌种, 再用基因芯片对分离的 NTM 作进一步菌种鉴定; 对鉴定为 NTM 的菌株, 进行 6 种抗 NTM 的药敏试验。对抗酸杆菌涂片阳性和 (或) 对抗结核药物耐药、抗结核治疗效果不理想的患者应及时进行菌种鉴定, 排除 NTM 病。

(4) 病理诊断

结核及 NTM 病的病理学特点具有一定相似性, 肉芽肿性炎症伴或不伴中央干酪样坏死、类上皮细胞和郎汉斯巨细胞形成。分泌物涂片染色可找到抗酸杆菌, 但阳性率不高。病理诊断只能提示分枝杆菌感染, 并不能鉴别结核分枝杆菌及 NTM。准确诊断需依靠从分泌物或组织中, 通过核酸检测或培养出分枝杆菌病原体进行菌型鉴定。

(5) 新的检测手段

随着分子生物学的发展, 有了更快速、更可靠的菌种诊断和鉴定技术, 其方法主要包括聚合酶链反应、色谱与分子生物学技术结合分析法、mNGS 等^[22-23]。这些新方法的应用促进了分枝杆菌的快速鉴定, 使诊断时间显著缩短。

mNGS 是目前应用最广泛的快速检测方法。针对临床标本如痰液、支气管肺泡灌洗液、脓液、组织分泌物等, 通过 mNGS 进行分析, 不仅能直接检测到分枝杆菌种和属, 而且可以直接对菌株进行鉴定。与传统检测方法相比, mNGS 的优点包括: ①大大缩短检测周期, 仅需数小时即可获得结果; ②显著提高分枝杆菌感染检出率, mNGS 对细菌检测的阳性率显著高于传统的培养及涂片, 为临床怀疑分枝杆菌感染, 但涂片和培养阴性的患者提供了分枝杆菌感染的证据; ③有助于鉴别结核分枝杆菌与 NTM。传统的细菌涂片及组织病理只能发现抗酸杆菌, 但无法区分 NTM 与结核分枝杆菌, 而 mNGS 可以直接区分鉴别^[24-26]。

临床问题 3: 肾脏移植术后 NTM 感染主要涉及哪些器官? 各有什么特点?

推荐意见 8: 肾脏移植术后 NTM 在不同部位的感染缺乏特异性表现 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 9: 肾脏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, 对于术后

迁延不愈的伤口感染建议考虑 NTM 感染的可能性（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见说明：

肾脏移植术后，可以表现为不同部位的 NTM 感染，以播散性 NTM 病及 NTM 肺病多见^[17,27]。NTM 肺病的临床表现与肺结核类似。除 NTM 肺病之外，肾脏移植术后皮肤及伤口周围软组织也是 NTM 感染的好发部位^[28]，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^[29]。

（1）NTM 肺病

NTM 肺病是临床最常见的 NTM 病。临床表现类似肺结核病，多为亚急性或慢性疾病的临床表现。常有反复低热、长期咳嗽、咳痰、体质量减轻、夜间盗汗、乏力等结核中毒症状^[28-30]。肾脏移植受者 NTM 肺病的菌种较多，其中 MAC、脓肿分枝杆菌及堪萨斯分枝杆菌是最常见致病菌。MAC 和脓肿分枝杆菌是亚洲人 NTM 肺病常见的致病菌（43%~81%）。NTM 肺病的病变多累及肺上叶尖段或前段，其组织病理学表现类似结核病，即渗出性病变、增殖性病变和硬化性病变。胸部 CT 显示炎性病灶及单发和多发薄壁空洞，纤维硬结灶、多灶性支气管扩张以及多发性小结节病变；球形病灶及胸膜渗出相对少见^[5]。

对 NTM 肺病，其诊断标准如下^[1-6]。具有呼吸系统症状和（或）全身性症状，经胸部影像学检查发现空洞性阴影、多灶性支气管扩张以及多发性小结节病变等，已排除其他肺部疾病，在确保标本无外源性污染的前提下，符合以下条件之一者可诊断为 NTM 肺病：①2 份分开送检的痰标本 NTM 培养阳性并鉴定为同一致病菌，和（或）NTM 分子生物学检测均为同一致病菌；②支气管肺泡灌洗液 NTM 培养和（或）分子生物学检测 1 次阳性；③经支气管镜或其他途径的肺活组织检查（活检）发现分枝杆菌病组织病理学特征性改变（肉芽肿性炎症或抗酸染色阳性）并且 NTM 培养和（或）分子生物学检测阳性；④经支气管镜或其他途径肺活检发现分枝杆菌病组织病理学特征性改变（肉芽肿性炎症或抗酸染色阳性），并且 1 次及以上的痰标本、支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗液中 NTM 培养和（或）分子生物学检测阳性。

（2）NTM 淋巴结炎

儿童最常见的 NTM 病是颈部淋巴结炎，1~5 岁儿童颌下、颈部或耳前淋巴结是 NTM 淋巴腺炎最常见的感染部位，主要菌种为 MAC。该病起病隐匿，

很少伴有全身症状，受累淋巴结一般为单侧（95%），无压痛。淋巴结可迅速肿大，甚至破裂，形成窦道，导致局部引流时间延长。头颈部以外的其他结节群偶尔也会受累，包括纵隔结节。NTM 淋巴结炎的 CT 通常显示为非对称性腺病，伴有环状强化肿块，可能累及脂肪和皮肤，需与淋巴结结核及移植后淋巴组织增生性疾病相鉴别。过早进行颈部包块穿刺术有可能促使窦道形成。

（3）NTM 皮肤软组织病

常见菌为脓肿分枝杆菌。临床表现为局部皮肤红、肿、痛、硬结，迁延数年后形成脓肿并破溃，引起溃疡、广泛性皮肤红斑、皮肤散播性和多中心结节病灶，严重者可造成骨质破坏。诊断方法是从引流物或组织活检中培养出特定病原体。组织活检是获取标本进行培养的最敏感方法^[3-5]。

（4）NTM 骨病

在肾脏移植术后相对少见；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^[3-5]。

（5）其他部位 NTM 病

肾脏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，脓肿分枝杆菌、MAC 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^[3-5]。

（6）播散性 NTM 病

好发于免疫抑制患者如肾脏移植受者、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染者，常见病菌为 MAC、嗜血分枝杆菌及堪萨斯分枝杆菌感染，以 NTM 肺炎为主，临床常见症状为发热（80%）、盗汗（35%）和体质量减轻（25%）。此外，许多 MAC 患者会出现腹痛或腹泻^[3-5,30]。

NTM 病长期被误诊，临床应高度警惕。NTM 肺病应与其他肺部疾病如肺结核、支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病、囊性肺纤维化、肺囊肿、间质性肺疾病、肺尘埃沉着病、细菌性肺炎、肺真菌病、肺寄生虫病、军团菌病、诺卡菌病、肺部肿瘤、结节病以及肺泡蛋白沉着症等相鉴别。NTM 淋巴结炎应与淋巴结结核、其他细菌性淋巴结炎、恶性淋巴瘤、转移性肿瘤、白血病、结节病、非特异性淋巴结炎、组织细胞增生性坏死性淋巴结炎及传染性单核细胞增多症等相鉴别。NTM 皮肤病应与皮肤结核、结节病、麻风病、皮肤真菌病、诺卡菌病、结节性红斑及结节性血管炎等相鉴别。播散性 NTM 病应与 HIV 感染、获得

性免疫缺陷综合征、败血症、伤寒、播散性真菌病、全身血行播散性结核病及诺卡菌病等相鉴别^[1-2,4-6]。

临床问题 4: 如何规范地进行标本采集来诊断 NTM 病? NTM 病与结核病如何鉴别?

推荐意见 10: 痰以外的标本(如组织活检、无菌体液)培养出 NTM 菌种可诊断 NTM 病;痰培养由于存在污染可能,建议间隔 1 周或更长时间收集 2 次或更多次标本进行培养,并且需要分离出相同的 NTM 菌种才能诊断 NTM 病(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见 11: 在确诊 NTM 病之前,可能需要进行经验性抗结核治疗,尤其是在抗酸杆菌涂片阳性和核酸扩增检测结果呈阳性的情况下(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

痰以外的标本(如活检组织、无菌体液中)培养出 NTM 菌种可诊断 NTM 病。但是,由于环境污染可能导致呼吸道标本中分离出 NTM,因此建议应在间隔 1 周或更长时间收集的 2 次或更多次痰培养中分离出相同的 NTM 菌种来明确诊断。痰培养单次阳性的患者较少出现有临床意义的 NTM 肺病^[5-7],但痰培

养 2 次或 2 次以上阳性的患者中,NTM 肺病的诊断率可高达 98%^[5]。

支气管肺泡灌洗液是分枝杆菌培养的有效来源。支气管肺泡灌洗液比常规痰液检测更敏感,而且支气管镜标本不易受环境污染的影响。对于微生物学和影像学检查无法确诊的患者,或担心存在其他疾病导致影像学异常的患者,可能需要进行活检以确诊。活检组织样本中发现 NTM 菌,并显示出典型的分枝杆菌病组织病理学变化,足以确诊 NTM 病。如果肺部活检的培养结果为阴性,但组织病理学表现出分枝杆菌特征,则当一份或多份痰液标本或支气管灌洗液的 NTM 培养结果呈阳性时,即可认为存在 NTM 肺病。

对于结核菌素皮肤试验,由于许多抗原表位为不同的分枝杆菌所共有,不同的分枝杆菌皮试抗原会产生广泛的交叉反应。使用结核菌素皮肤试验进行双重皮试有助于区分培养阳性的 NTM 肺病和肺结核。但在确诊 NTM 肺病之前,可能需要进行经验性抗结核治疗,尤其是在抗酸杆菌涂片阳性和核酸扩增检测结果呈阳性的情况下。NTM 与结核分枝杆菌感染的区别见表 2。

表 2 NTM 与结核分枝杆菌感染的区别

Table 2 Differences between NTM and mycobacterium tuberculosis infection

特点	NTM	结核分枝杆菌
名称	非典型分枝杆菌、匿名分枝杆菌和环境分枝杆菌,首选名称是 NTM	结核分枝杆菌是导致人类结核病的重要成员,其他成员包括非洲分枝杆菌、牛分枝杆菌、卡奈特分枝杆菌、卡普拉分枝杆菌和羽状分枝杆菌
物种分布	利用 DNA 测序描述了近 200 个物种;由于气候和地理因素,NTM 物种具有区域性差异	菌株存在地域差异
生化测试	目前还没有一种生化检测方法可用于诊断 NTM	抗酸染色呈阳性,对热稳定性过氧化氢酶检测呈阴性
显微镜形态	抗酸涂片中没有特征性蛇形索	在抗酸涂片中,可看到特征性的蛇纹状菌丝,呈绳状聚集,其中杆菌的长轴与菌丝的长轴平行
培养物的生长特性	快速生长(<7 d)和缓慢生长(≥7 d)的分枝杆菌,生长速度比其他细菌(铜绿假单胞菌和大肠埃希菌)慢	生长缓慢,需要约 2 周的时间生长;菌落粗糙,呈菜花状,颜色浅淡
鉴别	仅凭抗酸涂片阳性很难将 NTM 与结核分枝杆菌区分开来,菌株培养对于区分非常重要	应同时进行涂片和培养
传播方式	脓肿分枝杆菌病可在人与人之间传播	极易通过空气传播,尤其是在肺结核患者中
感染途径	感染主要通过吸入、摄入或直接接触发生。在肾脏移植患者中,肠道定植易随后发生血源性传播	携带结核分枝杆菌的较小咳嗽飞沫核可到达末端支气管和肺泡并形成感染
致病潜力	机会性致病菌	高致病性细菌
病原体毒力	低毒力,堪萨斯分枝杆菌相对较强	高致病性

续表 2

特点	NTM	结核分枝杆菌
潜伏感染	无潜伏感染证据	部分国家有潜伏感染肺结核的数据
疾病通报	通报确诊NTM病例并非必要，只有少数几个国家实行了疾病通报	世界卫生组织每年定期发布全球结核病报告
肺及肺外感染比例	肺部感染80%~90%，肺外10%~20%。免疫力低下的人群中易发生播散性NTM病	肺部感染80%~85%，肺外15%~20%；在免疫力低下的患者中，肺部感染40%~50%，肺外50%~60%
危险因素	NTM肺病通常发生在原有肺部疾病患者、黏膜纤毛功能受损者或CFTR突变患者	营养不良、吸烟、长期饮酒、糖尿病、肾脏移植、头颈部癌症、白血病或霍奇金病，以及长期使用糖皮质激素等药物
NTM对器官感染差异	不同类型的致病菌对特定器官和组织感染存在差异，如肺部、淋巴结、播散性NTM病以MAC为主	暂未发现致病菌对特定器官和组织感染存在差异
NTM肺病的影像学模式	空洞型：老年吸烟者和慢性阻塞性肺病患者。结节型或支气管扩张：主要见于绝经后不吸烟的女性；双侧支气管扩张，多发结节，高分辨率CT表现为树突状，部分患者也可能有小的空洞性病变，过敏性肺炎样非典型肺部疾病	原发性肺结核（通常发生在儿童）、进展性肺部疾病、原发性肺结核后遗症
呼吸道标本分离出NTM临床意义	应评估分离出的NTM物种与肺部疾病的临床相关性，必须排除宿主定植和实验室污染的可能性	可产生潜伏性结核感染和活动性疾病，在开始治疗之前，必须明确活动性结核病
药敏试验	由于药敏试验与体内治疗的相关性较差，因此对NTM的药敏试验存在争议；对初次和复发的MAC和堪萨斯分枝杆菌进行药敏检测，同时进行表型和基因型检测；对于MAC，应针对大环内酯类和阿米卡星进行检测；对于堪萨斯分枝杆菌，应针对利福平和克拉霉素进行检测	应进行普遍的药敏试验，并根据结果进行治疗
治疗	见本指南	治疗对药物敏感的结核病和耐药结核病应遵循国家指导方针
治疗结果	不同NTM种类和亚种的治疗效果各不相同，见本指南	在全球范围内，对药物敏感的结核病治疗效果良好；耐药性结核病的治疗仍是一项挑战，全球治疗成功率仅为56%；随着药物疗法的更新，未来治疗成功率可能会提高
预防	应避免从环境来源，尤其是家庭供水系统、医院环境和土壤中接触非淋菌性真菌。对于肾脏移植患者，抗菌预防措施包括服用阿奇霉素或克拉霉素或利福喷丁，同时服用抗逆转录病毒药物	应避免接触涂片阳性的肺结核患者，阻止结核传播；潜伏肺结核感染的预防药物包括异烟肼、利福喷丁、利福平
疫苗	目前还没有疫苗	建议接种卡介苗以预防严重形式的结核病；M72/AS01、MVA85A等新型结核病疫苗正在临床试验中

4 NTM 病的治疗

临床问题 5: NTM 病的治疗遵循什么原则？NTM 病的治疗周期多长？NTM 病的治愈标准是什么？

推荐意见 12: NTM 病治疗总原则为确诊的 NTM 病需进行抗分枝杆菌治疗，尤其是痰抗酸染色阳性和（或）影像学提示有空洞的 NTM 病；治疗用药方面，遵循联合、足疗程的原则（推荐强度 B，证

据等级 2a）。

推荐意见 13: 肾脏移植受者术前明确 NTM 病，需要严格治疗，疗程为 3~6 个月，评估达到治愈标准才能接受移植手术；肾脏移植受者术后新发 NTM 病，需要根据菌种、药敏试验结果等选择治疗方案，疗程适当延长（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 14: 大多数 NTM 对常用抗分枝杆菌药物耐药性差别较大（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见 15: NTM 病的治愈是指完成抗 NTM 疗程, 且同时满足细菌学治愈和临床治愈的标准(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

大多数 NTM 易耐药, 临床治疗效果多不确切, 治疗费用高, 治疗时间长(一般比结核治疗时间长), 且长期治疗易出现药物不良反应, 临床医师应权衡利弊。

(1) NTM 病治疗原则

确诊的 NTM 病需进行抗分枝杆菌治疗, 尤其是痰抗酸染色阳性和(或)影像学提示有空洞的 NTM 病。治疗用药方面, 遵循联合、足疗程原则^[5,31-33]: ①NTM 耐药模式因菌种不同有所差异, 治疗前分枝杆菌菌种鉴定及药物敏感试验结果非常重要; ②大环内酯类和阿米卡星耐药与 MAC 及脓肿分枝杆菌疗效的相关性, 利福平耐药与堪萨斯分枝杆菌疗效的相关性非常明确, 制定方案应参考此类药敏结果; ③不同 NTM 病用药种类和疗程有所不同, 疗程与普通人群基本相同, 但肾脏移植受者免疫功能低下, 如果病原学检测仍发现相应病原体, 影像学仍存在相应表现, 可以适当延长疗程; ④不建议对疑似 NTM 病进行试验性治疗; ⑤对 NTM 肺病应谨慎采用外科手术治疗; ⑥需对所有纳入 NTM 病治疗的患者积极开展药物安全性监测和管理。

(2) 肾脏移植受者 NTM 病的治疗疗程

肾脏移植受者 NTM 病的治疗疗程分为术前治疗及术后治疗: ①术前治疗, 如果患者术前明确诊断为活动性 NTM 病, 必须进行规范治疗, 疗程为 3~6 个月。未经治疗的活动性 NTM 病属于移植手术的禁忌证。移植受者术前存在的活动性 NTM 肺病, 如临床情况许可, 建议规范治疗 6~12 个月, 评估达到治愈标准方可接受移植手术。②术后治疗, 肾脏移植术后新发 NTM 病, 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。在 NTM 培养结果转阴后, 再持续治疗 6~12 个月。不建议对肾脏移植受者进行 NTM 试验性治疗; 对于 NTM 肺病患者, 谨慎进行外科手术治疗。另外, 肾脏移植术后 NTM 病的治疗, 除了积极使用相应抗生素之外, 应该根据患者移植术后时间、免疫状态、感染严重程度等, 结合移植物的功能, 适当降低免疫抑制的

强度^[5, 31-33]。

(3) NTM 病治疗的药物分类

NTM 病治疗的药物主要包括^[1-2, 4-6]: ①新型大环内脂类药物如阿奇霉素、克拉霉素; ②喹诺酮类药物如莫西沙星、环丙沙星、左氧氟沙星等; ③利福霉素类药物如利福喷丁、利福平等; ④乙胺丁醇; ⑤氨基苷类药物如链霉素、阿米卡星等; ⑥头孢菌素类如头孢西丁; ⑦四环素类药物如米诺环素、多西环素; ⑧碳青霉烯类如亚胺培南、美罗培南; ⑨噁唑酮类如利奈唑胺、康替唑胺、泰利唑胺等。常用药物选择包括克拉霉素 500~1000mg/d (体质量<50kg, 用 500mg/d) 或阿奇霉素 250~500 mg/d^[34-35]。不同的 NTM 药物敏感性不尽一致, 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治疗, 初始治疗需要联合治疗。如果患者能够耐受, 通常选择 2~3 种药。如果考虑普通感染, 前 3 个月选择 2~3 种药, 后 3 个月选择 1~2 种药, 通常包括阿奇霉素; 对于受者长期不愈合的手术伤口, 同时发现脓肿分枝杆菌, 则治疗周期≥12 个月^[1-2, 4-6, 34-35]。

(4) NTM 病的治愈标准

NTM 病的治愈是指完成抗 NTM 治疗疗程, 且同时满足细菌学治愈和临床治愈的标准^[1-5]。

NTM 病的治疗疗程根据疾病不同的病原学决定, 具体疗程参照如下。

细菌学治愈: 在细菌学阴转(连续 3 次痰液 NTM 培养阴性, 每次间隔至少 1 个月, 阴转时间以首次阴转的时间计算, 若无痰则 1 次支气管冲洗液或灌洗液 NTM 培养阴性即为阴转)后, 再连续≥3 次 NTM 培养为阴性, 直至抗分枝杆菌治疗结束。

临床治愈: 抗分枝杆菌治疗期间临床症状改善, 且持续至治疗结束, 但没有细菌学阴转或细菌学治愈的证据^[1-5]。

临床问题 6: 如何选择 NTM 病的治疗方案?

推荐意见 16: NTM 病治疗方案应根据临床特点、感染菌种和患者免疫状态等进行个体化分析和选择(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

对 NTM 病的治疗应根据临床因素、感染菌种和患者免疫状态等进行个体化判断。与预后较差相关的因素[如空洞性疾病、低体质量指数、低白蛋白和(或)炎症标志物升高]、分离出毒力更强和(或)对抗菌治疗反应更强的病原体(如堪萨斯分枝杆菌)

以及潜在的免疫抑制，都建议积极及时治疗。疲劳、生活质量明显下降等也是积极治疗的主要因素。相反，轻微的疾病症状和体征、较高的药物不耐受或毒性可能性以及对治疗反应较差的微生物则倾向于观察等待^[36-38]。任何治疗都应 与患者沟通，告知治疗的潜在不良反应、抗菌治疗益处 的不确定性以及再感染等复发可能性（尤其是在结节性支气管扩张疾病的情况下）。

临床问题 7：NTM 肺病的治疗方案如何选择？疗程是多久？

推荐意见 17：根据分离得到的菌种、药敏试验结果指导 NTM 肺病的治疗（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 18：建议大环内酯类药物敏感的 MAC 肺病患者在培养转阴后接受至少 12 个月的治疗（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 19：建议对利福喷丁或利福平敏感的堪萨斯分枝杆菌肺部疾病患者进行至少 12 个月治疗（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

NTM 治疗药物需要根据药敏试验结果精准化选择，常见治疗 NTM 药物及经验性选择药物见表 3。NTM 的生长周期长，在明确菌种后即可启动治疗^[1-5]。MAC 病：大环内酯类、利福霉素类、喹诺酮类及氨基苷类等；堪萨斯分枝杆菌病：对利福喷丁、利福

平、大环内酯类药物、莫西沙星和利奈唑胺等敏感，对异烟肼、乙胺丁醇、环丙沙星、阿米卡星中度敏感；脓肿分枝杆菌病：克拉霉素、阿奇霉素、阿米卡星、亚胺培南-西司他汀钠、头孢西丁钠和替加环素具有较强的抗菌活性，利奈唑胺、米诺环素和利福喷丁对其有一定的抗菌活性，环丙沙星和莫西沙星抗菌活性较弱，乙胺丁醇耐药。对于复发性、难治性 NTM 肺病，如果 NTM 病原体对阿米卡星敏感，如鸟-胞分枝杆菌肺病，可采用联合阿米卡星脂质体雾化吸入，增强治疗效果。

临床问题 8：NTM 病手术治疗的指征是什么？

推荐意见 20：手术治疗作为内科治疗的辅助手段，建议用于存在包裹性或者局限性病变，同时经过系统内科治疗效果不佳的患者（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

NTM 的外科治疗^[5,39]：对于局限于单侧肺部病灶以及可以耐受手术者，经过内科治疗效果不佳可行外科手术手术治疗，术后继续抗 NTM 治疗直至痰分枝杆菌培养阴转至少 1 年后可以停药。对于肺外 NTM 内科治疗效果不佳者，可考虑外科手术手术治疗，术后继续抗 NTM 治疗直至细菌学治愈和（或）临床治愈^[5]。

临床问题 9：NTM 治疗过程中，需要重点进行哪些监测？

推荐意见 21：监测应包括视敏度（乙胺丁

表 3 NTM 常用治疗方案

Table 3 Common treatment plans for NTM

致病菌	药物数量	首选药物	频次
MAC			
结节型-支气管扩张	3	阿奇霉素（克拉霉素）、利福平（利福喷丁）、乙胺丁醇	每周3次
空洞	≥3	阿奇霉素（克拉霉素）、利福平（利福喷丁）、乙胺丁醇、静脉使用阿米卡星（链霉素）	每周3次，可与氨基苷类药物同时使用
耐药	≥4	阿奇霉素（克拉霉素）、利福平（利福喷丁）、乙胺丁醇、静脉使用阿米卡星、阿米卡星脂质体吸入（链霉素）	每周3次，可与氨基苷类药物同时使用
堪萨斯分枝杆菌	3	阿奇霉素（克拉霉素）、利福平（利福喷丁）、乙胺丁醇	每日1次
蟾分枝杆菌	≥3	阿奇霉素（克拉霉素）、利福平（利福喷丁）、乙胺丁醇、阿米卡星	每周3次，可与氨基苷类药物同时使用

醇)、红绿颜色辨别力(乙胺丁醇)、肝肾功能、听觉和前庭功能以及白细胞和血小板计数(推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 22: 监测频率应根据患者的年龄、并发症、同时服用的药物、重叠的药物毒性以及资源情况进行个性化调整(推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 23: 大环内酯类药物常见且严重的不良反应是心脏毒性, 可能导致致命性心律失常, 需要严格定期进行心电图检查(推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

NTM 病的治疗监测包括血常规、肝肾功能、血电解质、尿常规、痰抗酸杆菌涂片、分枝杆菌培养、影像学检查、听力、视野和色觉、心电图检查等。应警惕二重感染, 注意药物之间的相互作用, 如利福平与克拉霉素之间, 利福平与氟喹诺酮类药物之间, 利福平、利福喷丁与抗逆转录病毒药物之间^[1-2, 4-6]。

克拉霉素治疗方案经常会出现与药物相关的不良事件, 尤其是体质量在 45~55 kg 的结节性或支气管扩张性疾病的老年患者。克拉霉素最常见的毒性反应是胃肠道反应(金属味、恶心和呕吐)^[3, 40-41]。

阿奇霉素不良反应包括胃肠道症状(主要是腹泻)和可逆性听力损伤。利福喷丁毒性与剂量有关,

包括胃肠道症状、葡萄膜炎和多关节痛综合征^[3, 40-41]。

利福平相关的毒性包括胃肠道症状、肝毒性、过敏反应, 以及罕见的急性肾衰竭和血小板减少。与利福平相比, 利福喷丁的毒性发生率要低得多^[3, 40-41]。

与服用乙胺丁醇治疗肺结核的患者相比, 乙胺丁醇眼毒性在治疗 MAC 肺病患者中更常发生, 这可能与 MAC 肺病患者接触乙胺丁醇的时间更长有关^[3, 40-41]。

大环内酯类药物常见且严重的不良反应是心脏毒性, 可引起心电图异常、心动过缓、I 度房室传导阻滞、QT 间期延长、恶性心律失常、尖端扭转型室性心动过速, 特别是在和其他可能导致心脏 QT 间期延长的药物合用时, 可能导致致命性心律失常^[3, 40-41]。

药物毒性监测应包括视敏度(乙胺丁醇和利福喷丁)、红绿颜色辨别力(乙胺丁醇)、肝功能(克拉霉素、阿奇霉素、利福喷丁、利福平、异烟肼)、听觉和前庭功能(链霉素、阿米卡星、克拉霉素、阿奇霉素)、肾功能(链霉素和阿米卡星)以及白细胞和血小板计数(利福喷丁)。使用大环内酯类药物, 应该注意心电图检查的重要性。克拉霉素会增强利福喷丁的毒性(尤其是葡萄膜炎), 而利福霉素类药物(利福平的毒性大于利福喷丁)会降低克拉霉素的血清药物浓度^[1-2, 4-6](表 4)。

表 4 NTM 药物治疗的不良反应和监测指标

Table 4 Adverse reactions and monitoring indicators of NTM drug therapy

药物	不良反应	监测	药物	不良反应	监测
阿奇霉素	胃肠道	临床常规监测	利福平	肝毒性	肝功能检测
	耳鸣或听力受损	听力图		细胞减少症	全血细胞计数
	肝毒性	肝功能检测		过度敏感	临床常规监测
	QT间期延长	心电图		分泌物呈橙色	
克拉霉素	胃肠道	临床常规监测	阿米卡星、链霉素	前庭毒性	临床常规监测
	耳鸣或听力受损	听力图		耳毒性	听力图
	肝毒性	肝功能检测		肾毒性	尿素氮、肌酐
	QT间期延长	心电图		电解质紊乱	钙、镁、钾
乙胺丁醇	眼部毒性神经病变	视力和辨色能力临床监测	阿米卡星脂质体吸入悬浮剂	发声困难	临床常规监测
异烟肼	肝炎周围神经病变	肝功能检测临床监测		前庭毒性	临床常规监测
利福喷丁	肝毒性	肝功能检测		耳毒性	听力图
	细胞减少症	全血细胞计数		肾毒性	尿素氮、肌酐
	葡萄膜炎	视力	咳嗽	临床常规监测	
	过度敏感	临床常规监测	呼吸困难	临床常规监测	
	分泌物呈橙色				

临床问题 10: 肾脏移植受者 NTM 的治疗药物对肾功能有哪些影响? 与免疫抑制药有哪些相互影响?

推荐意见 24: 氨基苷类药物存在肾毒性的风险, 建议密切关注肾脏移植术后肾功能 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 25: 需要维持钙调磷酸酶抑制剂类药物达到理想的浓度, 不建议选择包含利福霉素类治疗方案作为 NTM 的治疗, 以免影响钙调磷酸酶抑制剂类药物浓度 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

NTM 的治疗药物中, 氨基苷类药物如阿米卡星、阿米卡星脂质体吸入悬浮剂、链霉素等存在肾毒性的风险, 需要密切关注其对于肾脏移植术后肾功能的影响。

对于肾脏移植受者, NTM 的治疗药物中, 利福霉素类抗生素包括利福平、利福喷丁等, 属于细胞色素 P450 酶的诱导剂, 与常用的免疫抑制药 (包括他克莫司和环孢素) 存在显著的相互作用, 会导致后者的浓度显著降低, 因此, 结合患者的临床情况, 如果需要维持钙调磷酸酶抑制剂类药物达到理想的浓度, 不建议选择包含利福霉素类治疗方案作为 NTM 的治疗^[5,42-46]。将常用 NTM 药物与免疫抑制药的相互影响见表 5。

5 NTM 病的预防

临床问题 11: NTM 病如何预防?

推荐意见 26: 建议严格对饮用水进行消毒处理, 预防 NTM 从环境传播到人; 减少与 NTM 病患者的接触, 做好人际传播防护 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 27: 建议严格对医院用水和医疗器械进行消毒, 防止院内感染 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 28: 肾脏移植受者术前明确 NTM 病, 经过严格治疗治愈的, 术后可以加用抗 NTM 药物进行一段时间预防, 以术后患者临床状态来决定疗程 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

环境是 NTM 感染的重要来源。预防 NTM 病基本原则为: 及时发现和治愈传染源, 减少与 NTM 病患者的接触, 做好人际传播防护; 防止院内 NTM 感染至关重要, 抓好医院用水和医疗器械的消毒工作。应密切关注饮用水中 NTM 污染问题, 严格对饮用水进行消毒处理, 预防 NTM 从环境传播到人。对于高度疑似或高危人群可予以药物预防, 首选阿奇霉素或克拉霉素^[1-5]。

对于医源性 NTM 的预防, 重点关注下面几个方面^[47]: (1) 静脉导管, 留置中心导管的患者, 尤其

表 5 部分常用 NTM 治疗药物对免疫抑制药的影响

Table 5 Effects of some commonly used drugs for treatment of NTM on immunosuppressants

免疫抑制药	异烟肼	利福平或利福喷丁	吡嗪酰胺	乙胺丁醇	链霉素	莫西沙星或左氧氟沙星
糖皮质激素	提高糖皮质激素水平, 增加其不良反应 (肝代谢抑制)	降低糖皮质激素水平及疗效 (肝代谢诱导)	无影响	无影响	无影响	增加肌腱相关的不良反应
环孢素	无影响	降低环孢素血药浓度及疗效 (肝代谢诱导)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险	增加环孢素血药浓度 (仅左氧氟沙星)
他克莫司	无影响	降低他克莫司血药浓度及疗效 (肝代谢诱导)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险	无影响
西罗莫司	无影响	降低西罗莫司血药浓度及疗效 (肝代谢诱导)	无影响	无影响	无影响	无影响
吗替麦考酚酯	无影响	使用替代或监测吗替麦考酚酯水平, 与之联合使用可降低吗替麦考酚酯血药浓度及疗效 (肠肝循环障碍)	无影响	无影响	无影响	降低吗替麦考酚酯血药浓度

是移植受者, 应避免导管接触污染自来水; (2) 自动内窥镜清洗机和手工清洗均应避免使用自来水, 器械应进行终端酒精冲洗; (3) 局部注射避免使用苯扎氯铵作为皮肤消毒剂, 以防导致脓肿霉菌等分枝杆菌的生长; (4) 在采集排痰标本前, 不要让患者喝水或用自来水漱口。

NTM 病患者住院治疗期间, 应该予以单人病房隔离, 防止传播给其他肾脏移植受者; 患者呼吸道分泌物的处理, 应该参照结核等传染病的管理措施实施。

肾脏移植受者术前明确 NTM 病, 经过严格治疗治愈的, 由于免疫抑制药的使用, 存在 NTM 复发的风险。因此, 建议术后加用 NTM 治疗药物进行一段时间预防, 可根据患者术前病菌种类, 术前治疗方案, 术后免疫诱导方案和免疫维持方案来决定治疗时间长短, 建议术后 3 个月内监测 NTM。

6 小 结

对于 NTM 的研究尚缺乏大样本前瞻性的研究, 特别是关于肾脏移植术后 NTM 病患者的研究更加罕见。但是这部分人群却是 NTM 病高危患者, 因此我们通过对文献系统性的回顾, 针对 NTM 病在肾脏移植中的流行病学特点、诊疗进展等关键临床问题, 基于当前可获得的最佳证据达成共识, 为肾脏移植等实体器官移植受者 NTM 病诊疗的临床实践提供治疗建议。

执笔作者:

孙其鹏 广东省人民医院
巨春蓉 广州医科大学附属第一医院
罗子寰 广东省人民医院
张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
黄洪锋 浙江大学医学院附属第一医院

通信作者:

孙启全 广东省人民医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院
门同义 内蒙古医科大学附属医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
朱有华 海军军医大学附属长海医院

审稿专家 (按姓氏笔画排序):

丁小明 西安交通大学第一附属医院
马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院
王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

王 强 北京大学人民医院
丰贵文 郑州大学第一附属医院
付欣欣 深圳市第三人民医院
戎瑞明 复旦大学附属中山医院
李新长 江西省人民医院
陈劲松 东部战区总医院
林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院
金海龙 解放军总医院第三医学中心
苗 芸 南方医科大学南方医院
周洪澜 吉林大学第一医院
黄 刚 中山大学附属第一医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

- [1] DALEY CL, IACCARINO JM, LANGE C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline[J]. Eur Respir J, 2020, 56(1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
- [2] HAWORTH CS, BANKS J, CAPSTICK T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)[J]. Thorax, 2017, 72(Suppl 2): ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
- [3] 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. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.006. Branch of Tuberculosis of Chinese Medical Association, Editorial Committee of the Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Expert consensus on the diagnosis and treatment of non tuberculosis mycobacterial disease[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2012, 35(8): 572-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.006.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗技术规范 (2019 版) [J]. 器官移植, 2019, 10(4): 364-368. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.004. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical diagnosis and treatment of nontuberculosis mycobacteria in organ transplant recipients (2019 edition)[J]. Organ Transplant, 2019, 10(4): 364-368. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.004.
- [6] 唐神结, 高文. 临床结核病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1026.

- [7] FURUUCHI K, MORIMOTO K, YOSHIYAMA T, et al. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan[J]. *Respir Med*, 2019, 152: 74-80. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.001.
- [8] PREVOTS DR, MARRAS TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review[J]. *Clin Chest Med*, 2015, 36(1): 13-34. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
- [9] MEJIA-CHEW C, CARVER PL, RUTJANAWECH S, et al. Risk factors for nontuberculous mycobacteria infections in solid organ transplant recipients: a multinational case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e995-e1003. DOI: 10.1093/cid/ciac608.
- [10] WINTHROP KL, MARRAS TK, ADJEMIAN J, et al. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a large U. S. managed care health plan, 2008-2015[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(2): 178-185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201804-236OC.
- [11] ADJEMIAN J, OLIVIER KN, SEITZ AE, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U. S. Medicare beneficiaries[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(8): 881-886. DOI: 10.1164/rccm.201111-2016OC.
- [12] 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.
- [13] 张洁, 苏建荣, 丁北川, 等. 北京地区非结核分枝杆菌菌种分布及耐药性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(3): 210-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.013.
ZHANG J, SU JR, DING BC, et al. Distribution and drug resistance of nontuberculous mycobacteria in Beijing[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(3): 210-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.013.
- [14] 洪占跃, 李金莉, 赵广录, 等. 2013—2017 年深圳市非结核分枝杆菌流行状况分析[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(5): 529-533. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.05.011.
HONG CY, LI JL, ZHAO GL, et al. Analysis of epidemic characteristics of non-tuberculous mycobacterium strains in Shenzhen between 2013-2017[J]. *Chin J Antituberc*, 2019, 41(5): 529-533. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.05.011.
- [15] 陈忠南, 易松林, 胡培磊, 等. 2012—2017 年湖南省非结核分枝杆菌感染的特征分析[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(2): 217-221. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.017.
CHEN ZN, YI SL, HU PL, et al. Prevalence of nontuberculosis mycobacterium infection in Hunan Province between 2012 and 2017[J]. *Chin J Antituberc*, 2019, 41(2): 217-221. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.017.
- [16] 余斐, 陈晓, 嵇仲康, 等. 杭州地区 2009—2014 年非结核分枝杆菌流行状况分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(7): 808-810,815. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201607015.
YU F, CHEN X, JI ZK, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in Hangzhou during 2009-2014[J]. *Chin J Microecol*, 2016, 28(7): 808-810,815. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201607015.
- [17] SMITH GS, GHIO AJ, STOUT JE, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria isolations among central North Carolina residents, 2006-2010[J]. *J Infect*, 2016, 72(6): 678-686. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.03.008.
- [18] 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.
- [19] SONG Y, ZHANG L, YANG H, et al. Nontuberculous mycobacterium infection in renal transplant recipients: a systematic review[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2018, 50(6): 409-416. DOI: 10.1080/23744235.2017.1411604.
- [20] FRIEDMAN DZP, CERVERA C, HALLORAN K, et al. Non-tuberculous mycobacteria in lung transplant recipients: prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction[J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(2): e13229. DOI: 10.1111/tid.13229.
- [21] HUANG HC, WEIGT SS, DERHOVANESSIAN A, et al. Non-tuberculous mycobacterium infection after lung transplantation is associated with increased mortality[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(7): 790-798. DOI: 10.1016/j.healun.2011.02.007.
- [22] BALIGA S, MURPHY C, SHARON L, et al. Rapid method for detecting and differentiating mycobacterium tuberculosis complex and non-tuberculous mycobacteria in sputum by fluorescence in situ hybridization with DNA probes[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 75: 1-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.07.011.
- [23] KUNDURACILAR H. Identification of mycobacteria species by molecular methods[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(2): 245-250. DOI: 10.1111/iwj.13238.
- [24] JU CR, LIAN QY, GUAN WJ, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosing infections in lung transplant recipients: a retrospective study[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10265. DOI: 10.3389/ti.2022.10265.
- [25] LIAN QY, CHEN A, ZHANG JH, et al. High-throughput next-generation sequencing for identifying pathogens during early-stage post-lung transplantation[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 348. DOI: 10.1186/s12890-021-01723-z.
- [26] ZHOU X, WU H, RUAN Q, et al. Clinical evaluation of diagnosis efficacy of active mycobacterium tuberculosis complex infection via metagenomic next-generation sequencing of direct clinical samples[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 351. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00351.
- [27] MÜNSTER S, ZUSTIN J, DERLIN T. Atypical

- mycobacteriosis caused by mycobacterium haemophilum in an immunocompromised patient: diagnosis by (18)F-FDG PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(4): e194-e195. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31826c0d51.
- [28] COPELAND NK, ARORA NS, FERGUSON TM. Mycobacterium haemophilum masquerading as leprosy in a renal transplant patient[J]. *Case Rep Dermatol Med*, 2013: 793127. DOI: 10.1155/2013/793127.
- [29] SOMILY AM, AL-ANAZI AR, BABAY HA, et al. Mycobacterium chelonae complex bacteremia from a post-renal transplant patient: case report and literature review[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2010, 63(1): 61-64. DOI: 10.7883/yoken.63.61.
- [30] NIGHTINGALE SD, BYRD LT, SOUTHERN PM, et al. Incidence of mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients[J]. *J Infect Dis*, 1992, 165(6): 1082-1085. DOI: 10.1093/infdis/165.6.1082.
- [31] MORIMOTO K, NAMKOONG H, HASEGAWA N, et al. Macrolide-resistant mycobacterium avium complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(11): 1904-1911. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-246OC.
- [32] RICHARD M, GUTIÉRREZ AV, KREMER L. Dissecting erm(41)-mediated macrolide-inducible resistance in mycobacterium abscessus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(2): e01879-e01819. DOI: 10.1128/AAC.01879-19.
- [33] DE CARVALHO NFG, PAVAN F, SATO DN, et al. Genetic correlates of clarithromycin susceptibility among isolates of the mycobacterium abscessus group and the potential clinical applicability of a PCR-based analysis of erm(41)[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(4): 862-866. DOI: 10.1093/jac/dkx476.
- [34] ZHANG Z, LU J, DU Y, et al. Comparison of in vitro synergistic effect between clarithromycin or azithromycin in combination with amikacin against mycobacterium intracellulare[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019, 18: 183-186. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.03.017.
- [35] HWANG JA, KIM S, JO KW, et al. Natural history of mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3): 1600537. DOI: 10.1183/13993003.00537-2016.
- [36] LEE G, LEE KS, MOON JW, et al. Nodular bronchiectatic mycobacterium avium complex pulmonary disease. natural course on serial computed tomographic scans[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(4):299-306.DOI:10.1513/AnnalsATS.201303-062OC.
- [37] GOCHI M, TAKAYANAGI N, KANAUCHI T, et al. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(8): e008058. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008058.
- [38] HAYASHI M, TAKAYANAGI N, KANAUCHI T, et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with mycobacterium avium complex lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(5): 575-583. DOI: 10.1164/rccm.201107-1203OC.
- [39] CHOI Y, JHUN BW, KIM J, et al. Clinical characteristics and outcomes of surgically resected solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infections[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1898. DOI: 10.3390/jcm8111898.
- [40] SHULHA JA, ESCALANTE P, WILSON JW. Pharmacotherapy approaches in nontuberculous mycobacteria infections[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1567-1581. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.011.
- [41] SWENSON C, DEL PARIGI A. Amikacin liposome inhalation suspension as a treatment option for refractory nontuberculous mycobacterial lung disease caused by mycobacterium avium complex[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 201-202. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.10.024.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] KOH WJ. Nontuberculous mycobacteria-overview[M]//Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Washington, DC, USA: ASM Press, 2017: 653-661.
- [46] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植术后结核病临床诊疗技术规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(4): 359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.003.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical diagnosis and treatment of tuberculosis after organ transplantation (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(4): 359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.003.
- [47] YAMADA K, SEKI Y, NAKAGAWA T, et al. Outcomes and risk factors after adjuvant surgical treatments for mycobacterium avium complex lung disease[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(4): 363-369. DOI: 10.1007/s11748-018-1029-4.

(收稿日期: 2024-05-07)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)