

· 论著 ·

缓慢与快速生长型非结核分枝杆菌肺病的临床特征对比分析*

郭志平 廖小琴 林剑东 吴国兰 陈晓红*

福建省福州肺科医院福建医科大学临床教学医院结核科 (福建 福州 350000)

【摘要】目的 分析缓慢与快速生长型非结核分枝杆菌(NTM)肺病的菌种分布情况及临床特征。方法 收集2018年1月至2021年1月期间于我院确诊的341例人类免疫缺陷病毒阴性NTM肺病患者信息,对数据进行整理分析。结果 341例NTM肺病患者中,以中老年人多见,最常见的致病菌种为胞内分枝杆菌,其次为龟/脓肿分枝杆菌和鸟分枝杆菌。常见的合并症为支气管扩张,既往结核病史,尘肺。NTM肺病的影像学表现最常见的是肺结节、肺部空洞及淋巴结肿大。缓慢生长型分枝杆菌(SGM)肺病患者中男性占比高,合并尘肺者多;影像学更易表现为空洞;快速生长型分枝杆菌(RGM)肺病患者中既往结核病史及合并有支气管扩张的占比高,临床咳嗽咳痰症状明显。结论 NTM肺病好发于中老年,既往有支气管扩张、结核病史及尘肺等合并症,肺部有结节及空洞等影像学表现的患者;男性、既往有尘肺病史、影像学表现为肺部空洞的患者更多见于SGM肺病,既往有支气管扩张及结核病史,临床表现为咳嗽咳痰的患者更多见于RGM肺病。

【关键词】非结核分枝杆菌肺病;缓慢生长型分枝杆菌;快速生长型分枝杆菌;临床特征

【中图分类号】R378.91

【文献标识码】A

【基金项目】福州市科技计划项目(2020-WS-105)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.08.012

Comparative Analysis of Clinical Characteristics of Slow-growing and Hapdly-growing Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease*

GUO Zhi-ping, LIAO Xiao-qin, LIN Jian-dong, WU Guo-lan, CHEN Xiao-hong*.

Department of Tuberculosis, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian Province, Clinical Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Abstract: Objective To analyze the distribution and clinical characteristics of slow and hapdly-growing non tuberculous Mycobacterium (NTM) pulmonary disease. **Methods** The information of 341 patients with human immunodeficiency virus negative NTM lung disease diagnosed in our hospital from January 2018 to January 2021 was collected and analyzed. **Results** among 341 patients with NTM lung disease, the middle-aged and elderly were more common. The most common pathogenic bacteria were intracellular Mycobacterium, followed by Turtle/abscess Mycobacterium and bird Mycobacterium. Common complications include bronchiectasis, past history of tuberculosis and pneumoconiosis. The most common imaging manifestations of NTM lung disease are pulmonary nodules, pulmonary cavities and lymphadenopathy. The proportion of men in patients with slow-growing Mycobacterium (SGM) lung disease was high, and there were more patients with pneumoconiosis; Imaging is more likely to be empty; The rapid growth Mycobacterium (RGM) patients with lung disease had a higher history of tuberculosis and bronchiectasis, and cough and cough were obvious. **Conclusion** NTM lung disease is frequently found in middle-aged and elderly patients. There are previous imaging findings of bronchiectasis, tuberculosis and pneumoconiosis. Men, past pneumoconiosis history, and imaging findings of pulmonary cavity were more common in SGM lung disease, and had history of bronchiectasis and tuberculosis. Cough and expectoration were more common in RGM lung disease.

Keywords: Non-tuberculosis Mycobacteria Pulmonary Diseases; Slowly-growing Mycobacteria; Rapidly-growing Mycobacteria; Clinical Characteristics

非结核分枝杆菌(non-tuberculosis mycobacteria NTM)是指除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外的其它分枝杆菌,广泛存在于水、土壤及灰尘等自然环境中。NTM属条件致病菌,目前共发现NTM菌种190余种,14个亚种,其中仅少部分对人体致病^[1-3]。近年来NTM病呈快速增多趋势,并成为威胁人类健康的重要公共卫生问题^[4]。NTM主要侵犯肺脏,NTM肺病的常见致病菌是鸟胞内分枝杆菌复合群、龟脓肿分枝杆菌复合群、堪萨斯分枝杆菌、偶发分枝杆菌等,不同国家及地区报道不尽相同^[5-6]。目前NTM肺病致病菌属主要分为缓慢生长型分枝杆菌(slowly-growing mycobacteria, SGM)和快速生长型分枝杆菌(rapidly-growing mycobacteria, RGM),缓慢生长型以鸟-胞内分枝

杆菌为代表,快速生长型以龟脓肿分枝杆菌为代表,均为临床发病率较高的致病菌,且两种不同类型的NTM肺病治疗方案及疗程差异较大。本研究旨在通过对两类NTM肺病患者基本信息及相关临床特征进行对比分析,为临床早期诊断NTM肺病并及时治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 研究对象为2018年1月至2021年1月期间在福建省福州肺科医院住院并经临床及实验室证实的NTM肺病,共341例,所有病例均符合中华医学会结核病学分会制定的NTM肺病的诊断标准^[1]。所有病例人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体检测均为阴性。

【第一作者】郭志平,男,主治医师,主要研究方向:结核病和呼吸系统疾病的诊治。E-mail: 1405103898@qq.com

【通讯作者】陈晓红,女,主任医师,主要研究方向:结核病和呼吸系统疾病临床诊治和研究。E-mail: cxhong6886@126.co

1.2 实验方法

1.2.1 初步菌种鉴定 送检临床疑似非结核分枝杆菌肺病患者痰标本,按《结核病诊断实验室检验规程》^[7]对BACTEC MGIT960系统阳性培养液进行对硝基苯甲酸(PNB)和噻吩-2-羟酸肼(TCH)鉴别培养。

1.2.2 基因芯片法 对PNB鉴别培养阳性的标本,进一步使用北京博奥生物公司的分枝杆菌基因芯片检测系统进行菌种鉴定,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计分析 通过Excel 2016软件对实验数据及患者信息进行整理,采用SPSS 24.0软件对NTM肺病患者信息进行描述性分析,对RGM肺病与SGM肺病患者特征进行假设检验分析,服从正态分布计量资料采取t检验,计数资料采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌种分布情况 341例非结核分枝杆菌肺病患者中,主要以胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌以及龟/脓肿分枝杆菌感染为主,分别为194例(56.9%)、58例(17.0%)以及72例(21.1%);其中属于缓慢生长型(SGM)的胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、戈登分枝杆菌以及马尔摩分枝杆菌占78.3%(267/341),属于快速生长型(RGM)的龟/脓肿分枝杆菌、耻垢分枝杆菌以及偶然分枝杆菌占21.7%(74/341),见表1。7例为结核与非结核分枝杆菌混合感染,其中1例为堪萨斯分枝杆菌,占比8.3%(1/12),胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌以及龟/脓肿分枝杆菌各2例,分别占比1.0%(2/194),3.4%(2/58)以及2.8%(2/72)。

表1 341例非结核分枝杆菌菌种分布情况

分型	菌种鉴定结果	数量(株)	构成比(%)
缓慢生长型	胞内分枝杆菌	194	56.9
	鸟分枝杆菌	58	17.0
	堪萨斯分枝杆菌	12	3.5
	戈登分枝杆菌	2	0.6
	马尔摩分枝杆菌	1	0.3
快速生长型	龟/脓肿分枝杆菌	72	21.1
	偶然分枝杆菌	1	0.3
	耻垢分枝杆菌	1	0.3
合计		341	100

2.2 患者基本情况及合并症对比分析 341例非结核分枝杆菌肺病患者平均年龄为(60.1±12.1)岁,其中SGM肺病患者平均年龄为(60.5±11.9)岁,RGM为(58.6±12.9)岁,二者差异无统计学意义 $t=1.175$, $P=0.241$ 。男性患者154例,占45.2%,女性患者占54.8%,男女性别比为1:1.2,二者差异无统计学意义 $\chi^2=3.059$, $P=0.08$ 。SGM肺病患者中男性占比49.1%,131/267高于RGM肺病患者31.1%,23/74,差异有统计学意义 $\chi^2=7.566$, $P=0.006$ 。

341例患者中102例既往有结核病史,占29.9%;合并支气管扩张、慢性阻塞性肺病、糖尿病、肺心病、免疫系统疾病、尘肺、肿瘤病史以及间质性肺炎的比例分别为72.1%、8.5%、

5.3%、4.4%、3.8%、14.1%、5.6%及1.8%。其中RGM肺病患者中有结核病史(39.2%)及合并有支气管扩张(86.5%)的占比均高于SGM肺病患者($\chi^2=3.880$, $P=0.049$; $\chi^2=9.678$, $P=0.002$);SGM肺病患者中合并有尘肺的比例高于RGM肺病患者(16.5%>5.4%; $\chi^2=5.875$, $P=0.015$),见表2。

表2 341例非结核分枝杆菌肺病患者合并症情况分析

合并症	RGM		SGM		χ^2 值(P值)
	病例数	占比(%)	病例数	占比(%)	
结核病史	29	39.2	73	27.3	3.880(0.049)
支气管扩张	64	86.5	182	68.2	9.678(0.002)
慢阻肺	6	8.1	23	8.6	0.019(0.890)
糖尿病	6	8.1	12	4.5	0.513(0.219)
肺心病	4	5.4	11	4.1	0.228(0.633)
免疫系统疾病	4	5.4	9	3.4	0.654(0.416)
尘肺	4	5.4	44	16.5	5.875(0.015)
肿瘤	4	5.4	15	5.6	0.005(0.944)
间质性肺炎	1	1.4	5	1.9	0.091(0.763)
合计	74	100.0	267	100.0	

2.3 患者临床情况对比分析 NTM肺病患者中最常见的临床症状是咳嗽咳痰,占91.5%;其次是气促、咯血及发热,分别占36.7%、31.1%及19.1%,胸闷(7.3%)及胸痛(7.6%)则发生较少,见表3。肺部影像学表现中最常见的是肺结节,占90.3%;其次是空洞、淋巴结肿大和胸腔/心包积液,分别占60.7%、39.6%及26.7%;毁损肺(14.0%)和气胸(3.5%)则相对较少。RGM肺部患者中出现咳嗽咳痰症状的比例高于SGM肺部患者(97.3%>89.9%; $\chi^2=4.088$, $P=0.043$);SGM肺病患者肺部影像学有空洞表现的比例高于RGM肺部患者(64.4%>47.3%; $\chi^2=7.121$, $P=0.008$),见表4。

表3 341例非结核分枝杆菌肺病患者临床症状对比分析

变量		RGM		SGM		χ ² 值(P值)
		病例数	占比(%)	病例数	占比(%)	
临床症状	咳嗽咳痰	72	97.3	240	89.9	4.088(0.043)
	胸闷	3	4.1	22	8.2	1.494(0.222)
	发热	13	17.6	52	19.5	0.137(0.712)
	胸痛	4	5.4	22	8.2	0.661(0.664)
	气促	29	39.2	96	36.0	0.261(0.609)
	咯血	28	37.8	78	29.2	2.012(0.156)

表4 341例非结核分枝杆菌肺病患者影像学表现对比分析

变量	RGM		SGM		χ^2 值(P值)	
	病例数	占比(%)	病例数	占比(%)		
影像学表现	空洞	35	47.3	172	64.4	7.121(0.008)
	结节	66	89.2	242	90.6	0.139(0.709)
	毁损肺	6	8.1	43	16.1	3.011(0.083)
	胸腔/心包积液	25	33.8	66	24.7	2.433(0.119)
	淋巴结肿大	26	35.1	109	40.8	0.784(0.376)
	气胸	2	2.7	10	3.7	0.186(0.667)

3 讨论

近年来,随着人们对NTM肺病认识水平的提高、实验室诊断技术的改进、免疫抑制剂的使用及艾滋病和器官移植等易感人群增加,NTM肺病呈明显上升的趋势,其发病率和患病率在一些国家和地区甚至超过了结核病^[8-9]。NTM肺病无典型临床特异性,且耐药率高,致病菌种繁多,对临床诊断及治疗造成极大的困难,因此及时并准确地诊断尤为重要。

本研究结果显示:在341例NTM肺病患者中,其致病菌分离株主要为胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌以及龟/脓肿分枝杆菌,分别占56.9%、17.0%和21.1%,与国内外相关报道略有差异。韩国以及我国湖南省则以胞内分枝杆菌(45.3%、25.23%)和脓肿分枝杆菌(42.2%、24.62%)为主^[10, 11],北京市NTM肺病的主要致病菌是胞内分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌,分别占39.2%和37.7%^[12]。表明NTM肺病的菌种分布存在地域差异。

本研究发现NTM肺病好发于中老年患者,考虑与中老年患者基础疾病较多及潜在免疫功能下降有关;患者总体性别分布无明显差异,但SGM肺病患者中男性占比(49.1%)高于RGM肺病患者(31.1%)。在341例NTM肺病中,基础疾病/合并症最多的分别为支气管扩张、既往结核病史、尘肺、COPD、肿瘤病史、糖尿病等,进一步分析发现RGM肺病患者中合并支气管扩张及既往有结核病史占比均高于SGM肺病患者,提示存在结构性肺损伤时更易发生RGM肺病;而SGM肺病患者中合并尘肺的比例高于RGM肺病患者。福州地区多山,从事矿石采掘加工人群较多,且以男性为主,故男性尘肺患者占比较大,本研究结果显示:合并尘肺的男性患者更易发生SGM肺病。因此,合并症以及基础病不同可能对患者感染NTM及其种类存在一定的影响,目前机制尚不明确,不过本研究结果与胡春梅等报道的南京某专科医院的研究结果^[13]存在差异,考虑与地理位置、环境气候、医疗水平、样本量大小及来源不同有关。

NTM肺病临床表现无明显特异性,与常见呼吸系统疾病类似,最常见症状是咳嗽咳痰,其次是气促、咯血及发热,RGM肺部患者中出现咳嗽咳痰症状的比例高于SGM肺部患者(97.3%>89.9%),考虑可能与病例来源均为住院患者病情相对较重及RGM生长速度较快有关。本研究还发现,NTM肺病影像学表现最常见的是肺结节,其次是空洞、淋巴结肿大和胸腔/心包积液,且SGM肺病患者肺部影像学表现有空洞的比例高于RGM肺部患者(64.4%>47.3%),与有关文献^[14,15]报道的基本相似,其原因目前尚不明确。

综上所述,NTM肺病多发于中老年患者,其致病菌分离株

主要为胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌以及龟/脓肿分枝杆菌。NTM肺病临床表现无特异性,与常见肺部疾病类似。对于既往有支气管扩张、结核病史、尘肺、COPD、肿瘤病史及糖尿病等合并症,肺部影像学表现为肺部结节、支气管扩张、空洞的患者,应高度警惕NTM肺病的可能,及时准确地进行菌种鉴定指导临床治疗。相对而言SGM肺病更多见于男性、既往有尘肺病史、影像学表现为肺部空洞的患者,RGM肺病更多见于既往有支气管扩张及结核病史,临床表现为咳嗽咳痰的患者。本研究纳入病例主要为福州地区HIV阴性的NTM患者,且缺乏随访数据,存在一定局限性。但对于临床考虑NTM肺病患者,病原学检测阴性或基层医院无法开展NTM菌种鉴定情况下具有参考意义。

参考文献

- [1] 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指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918-946.
- [2] 唐神结, 高文. 临床结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019, 1026-1046.
- [3] Daley C L, Iaccarino J M, 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): 200053.
- [4] 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.
- [5] Winthrop K L, Marras T K, Adjemian J, et al. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large United States Managed Care Health Plan, 2008-2015[J]. Ann Am Thorac Soc, 2020, 17(2): 178-185.
- [6] Lee H, Myung W, Koh W J, et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infection, South Korea, 2007-2016[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(3): 569-572.
- [7] 中国防痨协会. 结核病实验室检验规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015. 45-51.
- [8] 李松. 结核分枝杆菌的病原学检测及耐药性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(6): 10-11, 63.
- [9] 洪创跃, 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.
- [10] 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.
- [11] Yoon H J, Choi H Y, Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 432.
- [12] 杨栗坤, 曹彦等. 结核病专科非结核分枝杆菌肺病菌种分布及病例特点研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(12): 1137-1141.
- [13] 胡春梅, 黄莉莉, 陈伟, 等. 南京某专科医院87例非结核分枝杆菌肺病患者的临床特征分析[J]. 东南大学学报, 2019, 38(4): 694-698.
- [14] 姚景江, 贺亚琼, 张亚林. 非结核分枝杆菌肺病的临床与MSCT表现[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(3): 414-418.
- [15] 郑全胜, 王晟璟, 魏霜等. MSCT诊断非结核分枝杆菌肺病的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(04): 42-44.

(收稿日期: 2022-04-10)