

· 特别报道 ·

人类免疫缺陷病毒 / 艾滋病患者 合并非结核分枝杆菌感染诊治专家共识

中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组

[摘要] 非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 感染是艾滋病患者住院和病死率上升的主要原因。HIV 合并 NTM 感染后的诊治与结核病的诊治不尽相同, 针对不同细菌, 治疗药物的选择不同, 病变累及的组织器官不同, 疗程也不同。此外, 因涉及到抗 NTM 和抗 HIV 治疗两个方面, 药物的不良反应和依从性以及药物的相互作用均会影响治疗效果。为了进一步规范 HIV/AIDS 患者合并 NTM 感染的诊治, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组基于我国艾滋病合并 NTM 病的流行及诊治现状, 参考既往相关指南, 并结合国际指南制订了本专家共识。

[关键词] HIV; 非结核分枝杆菌; 诊断; 治疗; 共识

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)06-0481-09

DOI:10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.001

Expert consensus on diagnosis and treatment of HIV/AIDS patients combined with nontuberculous mycobacteria infection

AIDS Professional Group, Society of Tropical Disease and Parasitology of Chinese Medical Association

Corresponding author, LU Hong-zhou, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

[Key words] HIV; nontuberculous mycobacteria; diagnosis; treatment; guideline

非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 是分枝杆菌属内除结核分枝杆菌复合群 (tuberculous mycobacteria complex, MTC) 和麻风分枝杆菌以外的其他分枝杆菌。迄今为止, 共发现 154 种 NTM 和 13 个亚种, 大部分为腐物寄生菌, 仅少部分对人体致病。NTM 在环境中广泛存在, 特别是土壤和水中, 可侵犯人体肺脏、鼻窦、淋巴结、关节, 以及中枢神经系统, 导致免疫抑制人群的播散性感染^[1]。NTM 是艾滋病患者肺内和肺外感染的重要病原体之一。在前抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 时代, 近 43% 的艾滋病患者合并播散性 NTM 感染 (血或肠系膜淋巴结培养阳性)^[2], 其中最常见的病原体为鸟-胞内分枝杆菌复合群 (mycobacterium avium-intracellulare complex, MAC), 几乎占播散性 NTM 感染的 86%。在引入 ART 和克拉霉素的一级预防后, HIV 感染者中播散性 MAC 的感染率显著下降, 约 2.5 例 / 千人年^[3-4]。在前 ART 时代, HIV 感染者中 NTM 血症的年病死率达到 71%^[5]。病死的危险因素包括抗分枝杆菌治疗和 (或) ART 的延迟, 以及 NTM 血症的水平^[6-7]。在后 ART 时

代, 虽然发达国家非 HIV 感染人群 NTM 的感染率呈上升趋势, 但 HIV 感染者 NTM 的感染率和病死率却逐渐下降^[8-9]。但对于资源有限国家来说, 艾滋病患者 NTM 的感染率持续升高, 特别是在亚非拉地区, 并且是导致艾滋病患者住院和病死率上升的主要原因^[10-14]。中国是分枝杆菌感染的高负担国家, 艾滋病合并结核的患病率为 22.8%。文献报道, 艾滋病患者的分枝杆菌培养阳性标本中约 50% 为 NTM^[15-16]。

HIV/AIDS 患者合并 NTM 感染者的临床表现与结核分枝杆菌感染者相似, 均易发生播散性感染, 合并其他机会性感染时病情更加复杂, 明确诊断十分困难。特别是在资源有限的地区和国家, 由于检测手段有限, 使大部分 NTM 感染者未获明确诊断, 病死率居高不下^[17]。HIV/AIDS 患者合并 NTM 感染后的诊治与结核病的诊治不尽相同, 针对不同细菌, 治疗药物的选择不同, 病变累及的组织器官不同, 疗程也不同。此外, 因涉及到抗 NTM 和抗 HIV 两个方面, 药物的不良反应和依从性、以及药物的相互作用均会影响治疗效果。为了进一步规范 HIV/AIDS 患者合并 NTM 感染的诊治, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组基于我国艾滋病合并 NTM 病的流行病学和诊治现状, 参考 2012 年《非结核分枝杆菌病诊断与治

[基金项目] “十三五”国家传染病重大专项 (2017ZX10202101)

[通信作者] 卢洪洲, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

疗专家共识》^[18]，并结合国际指南推荐制订了此专家共识。

一、NTM 分类学

伯杰系统细菌学手册根据生长速度将 NTM 分为快速生长型和缓慢生长型。快速生长型在固体培养基上培养 7 d 即获得可见菌落，而缓慢生长型则需要培养 7 d 以上。Runyon 分类法根据该类菌群在试管内的生长温度、生长速度、菌落形态和色素产生与光反应的关系将其分为 4 组^[18]。见表 1。

表 1 非结核分枝杆菌分类及常见致病菌种

分类	生长特性	主要对人致病的菌种	常见致病部位
I 组	生长缓慢，光产色	堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌	肺部、皮肤
II 组	生长缓慢，暗产色	瘰疬分枝杆菌、苏加分枝杆菌	淋巴结、肺部
III 组	生长缓慢，不产色	鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、嗜血分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、蟾分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌	肺部
IV 组	生长迅速	脓肿分枝杆菌、偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌	皮肤、软组织、肺部

二、NTM 的鉴定方法

生物化学方法对分枝杆菌的菌种鉴定曾经是经典方法，但由于操作复杂、耗时长且结果不够准确，目前除用于新菌种的确定外，已不常使用。现在临床常用的鉴定方法依据鉴别能力分为：仅能对结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 与 NTM 的初步菌种鉴定和能够将 NTM 鉴别至种的两大类方法。

(一) 初步菌种鉴定方法

1. 对硝基苯甲酸选择性培养基法：绝大多数 NTM 在含有 500 mg/L 对硝基苯甲酸的培养基中能够生长，而 MTB 却不能耐受。因此，MTB 与 NTM 混合感染时可能会造成鉴定结果不一致，需要注意。

2. MPB64 抗原检测法：MPB64 抗原是 MTB 在液体培养基中生长时主要分泌的蛋白之一，NTM 培养液中多不存在此分泌蛋白，由此可以进行初步菌种鉴定。现已有多种相关商业检测试剂上市，多采用免疫层析法检测培养滤液中是否存在 MPB64 抗原，具有操作简单、用时短等优点^[19-20]。文献报道，该技术用于初步鉴定 MTB 与 NTM 的灵敏度和特异度均超过 97%^[21]。但应注意以下情况：①由于是检测 MPB64 抗原，因此需要首先获得阳性培养物；②当 MTB 编 MPB64 抗原的基因发生突变时，会出现假阴性；③有些 *M. bovis* 卡介苗株（如巴斯德株、哥本哈根株等）缺乏分泌相应抗原的能力，检测呈阴性；④检测灵敏度与

MPB64 抗原的分泌量有关，有些阴性结果标本延长培养时间后可获得阳性结果；⑤个别 NTM 菌种，如海分枝杆菌和浅黄分枝杆菌可产生微量 MPB64 抗原，因此检测呈弱阳性；⑥当 MTB 与 NTM 共同生长时，会出现阳性结果，因而无法反映 NTM 是否存在。

3. 核酸扩增试验：用于结核病诊断的 PCR 扩增的靶序列往往是 MTB 中特异性的 DNA 序列，如 IS6110、MPB64、早期分泌靶抗原 6 (early secretory antigenic target-6, ESAT-6) 和培养滤液蛋白 -10 (culture filtrate protein-10, CFP-10) 等。将 PCR 技术与涂片和培养结合可用于 NTM 的初步筛查。最新的 GeneXpert MTB/利福平 (rifampim, RIF) 耐药检测技术对于涂片阳性或是培养阳性的痰液标本中 MTB 的检测具很高的灵敏度和特异度。对于涂片阳性或是培养阳性的标本，平行的 PCR 扩增获得阳性结果提示样品中存在 MTB，而 PCR 结果阴性时，应考虑存在 NTM 的可能，但需要进一步核实^[22-23]。

(二) 菌种鉴定方法

1. 分子诊断技术：包括直接和间接的同源基因或序列比较方法。

直接的同源基因或序列比较方法：通过分析同源 DNA 序列组成差异鉴定细菌至种水平，是目前菌种鉴定的“金标准”。最常用的同源序列有 16S rRNA 编码基因 (16S rDNA)、16S ~ 23S rRNA 基因间区 (internal transcribed spacer, ITS)、RNA 聚合酶的亚基 (RNA polymerase subunit, rpoB) 和热休克蛋白 65 (hot shock protein 65, hsp65)，鉴别能力依次为 hsp65、rpoB、ITS、16S rDNA^[24]。虽然 16S rDNA 鉴别能力相对较低，但目前其相关数据库最为完整，因此推荐常规使用。ITS、hsp65 和 rpoB 基因鉴别能力相对较高，建议至少选择其中之一与 16S rDNA 平行使用，以提高菌种鉴定的分辨能力。

间接的同源基因或序列比较方法：设计针对特定同源基因或序列（如 16S rDNA、ITS 等）的单核苷酸多态性位点的探针，并将探针标记在固相的基质上（如纤维素膜、芯片等），通过探针与待测序列的结合情况间接判断 DNA 序列的组成，从而达到鉴别菌种的目的^[25-26]。目前的商用试剂盒主要用于分离株的鉴定，获得结果的时间较长，临床获益有限，用于痰涂片阳性的标本时，会受到菌量的限制^[27]。

2. 依据细菌结构差异进行菌种鉴定：较为成熟的技术有，高效液相色谱技术分析细菌细胞壁

的分枝杆菌酸碳链结构和应用质谱分析多种蛋白质成分在菌体中所占的比例。细菌的脂质和蛋白质的组成具有种属特异性，这两种方法均已经建立了包含丰富菌种的图谱库用于结果比对，因此具有很高的鉴别能力。主要用于分离株的鉴定，不利于临床的及时诊断，而且价格昂贵，性价比低^[27]。

三、NTM 病的临床表现

NTM 病的全身中毒症状和局部损害表现与结核病相似，主要侵犯肺脏，合并 HIV 感染易出现肺外病变和播散性疾病，如对分枝杆菌不进行具体的菌型分析，可长期被误诊为结核。

1. NTM 肺病：NTM 肺病最为常见，主要致病菌有 MAC、脓肿分枝杆菌和偶然分枝杆菌。NTM 肺病的临床症状和体征与肺结核极为相似，全身中毒症状较肺结核轻。患者的临床表现差别较大，部分患者无明显症状，体检发现时已进展为肺空洞；多数患者发病缓慢，常表现为慢性肺部疾病的恶化；也有患者急性发病，有咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气急、盗汗、低热、乏力、消瘦和萎靡不振等症状。多数 NTM 肺病患者的影像学表现为以下 3 种病变：① 结节性支气管扩张，往往合并脊柱侧凸或者其他胸廓疾病，而没有肺部基础疾病，后期也会形成空洞，但一般比较小；② 结核样病变，通常累及肺上部位并伴有空洞形成；③ 表现为过敏性肺炎，这种类型比较少见，也被称作热水缸肺，患者多有暴露于热水缸、游泳池和药浴经历，或有熔炼金属环境接触史，吸入了含高浓度 NTM 的气体后所致。这种类型病变的影像学特点和症状与其他原因引起的过敏性肺炎无法区分^[28]。

2. NTM 淋巴结病：由 NTM 引起的淋巴结炎远比淋巴结结核多见，主要致病菌有 MAC、嗜血分枝杆菌，次要致病菌有瘰疬分枝杆菌。患者颈部、颌下、腋窝、腹股沟和腹膜后的淋巴结肿大，有触痛，进展缓慢，淋巴结破溃后形成窦道，恶化与好转反复交替，最后纤维化和钙化。疾病后期往往出现全身多发淋巴结肿大。

3. NTM 皮肤病：引起皮肤病变的主要有偶然分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、海分枝杆菌和溃疡分枝杆菌，多发生在针刺伤口、开放性伤口或骨折处，表现为皮肤溃疡性病变，往往迁延不愈。艾滋病患者单纯的 NTM 皮肤病变比较少见，多为全身疾病的皮肤表现^[29]。

4. 播散性 NTM 病：是艾滋病患者合并 NTM 病的常见类型，引起播散性病变的主要菌种有 MAC、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、嗜血分

枝杆菌、瘰疬分枝杆菌和戈登分枝杆菌。常见的症状为持续性或间歇性不明原因发热、进行性体重下降、盗汗、全身表浅或深部淋巴结肿大、轻度腹痛甚至持续性腹痛、不易缓解的腹泻和消化不良等，实验室检查表现为全血细胞减少，可同时伴有肝、肾功能损伤^[10, 15]。

四、HIV/AIDS 患者合并 NTM 病的诊断

同时具备以下两项条件者可诊断为 NTM 感染：① NTM 皮肤试验阳性；② 组织、器官受到 NTM 侵犯的依据。

具备以下条件之一，即可考虑为疑似 NTM 病：① 痰抗酸杆菌阳性而临床表现与肺结核不相符者；② 痰液中发现菌体异常的分枝杆菌；③ 标本中分枝杆菌培养阳性，但其菌落形态和生长情况与 MTC 有差异；④ 接受正规抗结核治疗无效而反复排菌的患者，且肺部病灶以支气管扩张、多发性小结节、薄壁空洞为主；⑤ 经支气管卫生净化处理后痰分枝杆菌不能阴转者；⑥ 有免疫缺陷但已除外肺结核的肺病患者；⑦ 医源性或非医源性软组织损伤或外科手术伤口长期不愈而找不到原因者。

NTM 病的诊断应通过临床表现、影像学表现、细菌学及病理检查结果进行综合判断^[18]。

1. 临床标本的留取：从无菌部位分离到 NTM 往往意味着致病，但从非无菌部位如痰液和支气管灌洗液中分离的 NTM 要排除标本污染或呼吸道定植的可能。例如，血培养发现偶然分枝杆菌往往诊断为播散性偶然分枝杆菌病，但痰标本分离出偶然分枝杆菌多为呼吸道定植或标本污染。由于绝大多数 NTM 由痰标本分离获得，因此需慎重地分析其临床意义^[30]。

对于疑似 NTM 肺病患者，可检测痰液、诱导痰、支气管冲洗液、支气管肺泡灌洗液或支气管活组织标本，应尽可能选择无创或微创方法采样以降低操作风险，呼吸道标本应在采集 24 h 内进行检测（若不能及时处理，应 4℃ 保存）。不应使用口咽拭子培养或血清学检测来诊断 NTM 肺部感染。若痰培养阴性，但临床高度怀疑 NTM 感染可能时，可应用纤维支气管镜行支气管灌洗获取肺泡灌洗液进行检测，条件许可情况下，在 B 型超声或 CT 引导下进行病灶穿刺，获取穿刺液标本。服用抗菌药物（氨基糖苷类、大环内酯类、四环素、复方新诺明、利奈唑胺）会影响 NTM 生长。若考虑患者有 NTM 感染的可能，在留置标本前，应停用上述抗菌药物 2 周。

淋巴结肿大的患者可以进行淋巴结穿刺，留取穿刺液或活组织检查标本。对于不明原因发热、淋巴结肿大的艾滋病患者应常规留取血液标本进行分枝杆菌培养。

2. NTM 肺病：患者有呼吸系统和（或）全身症状，放射影像学检查发现肺内病变，排除其他疾病，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 NTM 肺病：①痰 NTM 培养 2 次均为同一致病菌；②痰 NTM 培养阳性，1 次抗酸杆菌涂片阳性；③支气管灌洗液 NTM 培养 1 次阳性，抗酸杆菌涂片阳性（++）以上；④支气管肺活组织 NTM 培养阳性；⑤肺活组织检查见与 NTM 改变相似的肉芽肿、痰或支气管灌洗液 NTM 培养阳性^[31]。

3. 肺外 NTM 病：有局部和（或）全身症状，经相关检查发现有肺外组织或器官病变，已排除其他疾病，在确保标本无外源性污染的前提下，病变部位组织中 NTM 培养阳性，即可做出肺外 NTM 病的诊断。

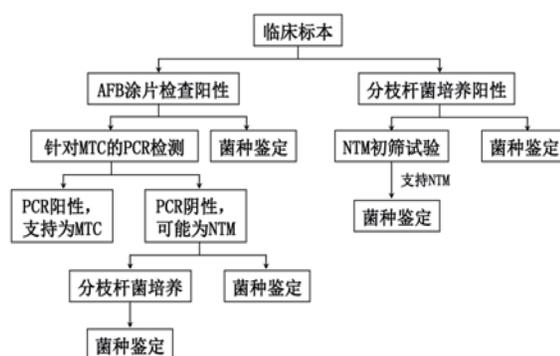
4. 播散性 NTM 病：具有相关的临床症状，经相关检查发现有肺或肺外组织与器官病变，血培养 NTM 阳性，和（或）骨髓、肝脏、胸腔或腹腔淋巴结穿刺物培养 NTM 阳性^[10, 15]。

5. 菌种鉴定和药物敏感试验：所有 NTM 阳性样本应通过可靠的分子或质谱技术，分离至少达到菌株水平。可在菌种鉴定结果后选择性进行药物敏感试验，特别是针对性治疗方案治疗效果不佳时强烈推荐，药物敏感试验的检测和报告均应遵循临床实验室标准协会指南进行。

开始治疗前，应对 MAC 分离菌株进行克拉霉素和丁胺卡那霉素的药物敏感试验，对堪萨斯分枝杆菌进行利福平的药物敏感试验，对脓肿分枝杆菌进行克拉霉素、头孢西丁、阿米卡星（有条件时，最好也能包括：替加环素、亚胺培南、米诺环素、多西环素、莫西沙星、利奈唑胺、复方新诺明和氯苯吩嗪）的药物敏感试验。若治疗无效或培养转阴后再次转阳时，应再次进行相关药物的敏感试验。对大环内酯类耐药的 MAC 分离菌株和对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌应进行多种抗菌药物的药物敏感试验，但结果仅用于指导用药，应结合患者病情考虑治疗方案^[32]。艾滋病合并 NTM 感染筛查的推荐流程见图 1。

五、NTM 病治疗的主要药物

1. 新型大环内酯类药物：克拉霉素和阿奇霉素是治疗 NTM 病最重要的新药，尤其是对 MAC、



注：AFB. 抗酸杆菌；MTC. 结核分枝杆菌复合群；PCR. 聚合酶链反应；NTM. 非结核分枝杆菌

图1 人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者合并 NTM 感染筛查的推荐流程

偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌等均具有较强的抗菌作用。阿奇霉素组织渗透性好，各种组织内浓度可达同期血药浓度的 10 ~ 100 倍，克拉霉素与阿奇霉素相比，血药浓度相对较高。阿奇霉素对肝功能的损伤较克拉霉素轻^[33]。

2. 利福霉素类药物：利福平是治疗 NTM 病的常用药物，利福布汀在新型利福霉素类药物中最具代表性，对 MAC、堪萨斯分枝杆菌、偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌等均有一定抗菌作用，其最大优点是对肝脏细胞色素 P450-3A 系统的诱导作用较弱，对艾滋病患者同时进行 ART 时，利福布汀较利福平有更大的优越性^[34]。

3. 乙胺丁醇：乙胺丁醇是治疗 NTM 病最常用的基本药物。乙胺丁醇可抑制分枝杆菌 RNA 的合成，破坏分枝杆菌细胞壁，对 MAC、堪萨斯分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌和海分枝杆菌等均有一定抗菌活性。乙胺丁醇与其他抗分枝杆菌药物间无交叉耐药性，与链霉素、利福平、氟喹诺酮类药物等联合应用具有协同作用^[34]。

4. 氨基糖苷类药物：阿米卡星对 MAC 具有较强的抗菌活性，多数 MAC 菌株对阿米卡星所能达到的血清浓度值敏感，阿米卡星对其他 NTM 也有一定的抗菌作用，是治疗 NTM 病常用和有效的药物；妥布霉素对龟分枝杆菌的抗菌活性强于阿米卡星。

5. 氟喹诺酮类药物：新型氟喹诺酮类药物中的氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星等对 NTM 均有一定的抗菌作用，其中莫西沙星和加替沙星的抗菌活性最强，莫西沙星和加替沙星对 MAC、偶然分枝杆菌的作用最为显著。一种新开发的氟喹诺酮类药物（DC-159a）对大多数 NTM 均显示出良好的抗菌作用^[35]。

6. 头孢西丁：头孢西丁对偶然分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等快速生长分枝杆菌具有较强的抗菌

作用^[36]。

7. 其他药物：四环素类的多西环素和米诺环素等对偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和海分枝杆菌有一定的抗菌活性。磺胺甲噁唑对偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和海分枝杆菌有一定抑菌作用。碳青霉烯类的伊米培南/西司他丁对偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌等快速生长型分枝杆菌具有较强的抗菌作用。新型抗菌药物替加环素和利奈唑胺对脓肿分枝杆菌等具有较强的抗菌作用^[37-38]。

8. 贝达喹啉：Ji等^[39]检测了利福平、链霉素、阿米卡星、莫西沙星、贝达喹啉、利奈唑胺、PA-824等7种药物对29株溃疡分枝杆菌的敏感度，其中贝达喹啉抑制50%受试菌所需最低抑菌浓度[（minimal inhibitory concentration, MIC）MIC₅₀]和抑制90%受试菌所需MIC（MIC₉₀）最低。Philey等^[40]报道，10例治疗失败的NTM肺病患者接受贝达喹啉治疗后6个月，6例患者有微生物学应答，5例患者细菌培养阴性。另有文献报道，肺移植的NTM病患者采用贝达喹啉治疗后病情好转，对大环内酯类药物耐药的MAC肺病患者接受包含贝达喹啉方案的抗菌治疗后有效^[41-42]。贝达喹啉对MAC的MIC显著低于阿米卡星、克拉霉素、莫西沙星和利奈唑胺^[43]。因此该药可以作为一个有前途的抗NTM药物。

六、NTM 病的治疗原则

1. 如有菌种鉴定结果，根据不同菌种选择敏感药物，治疗效果不佳者，根据菌种进行药物敏感试验。

2. 如无菌种鉴定结果，则选择5~6种药物联合治疗，强化期6~12个月，在NTM培养结果阴转后继续治疗12个月以上。

3. 不同NTM病的用药种类和疗程可有所不同^[27]。

七、NTM 病的治疗

（一）缓慢生长型 NTM 的治疗

1. 鸟-胞内分枝杆菌病：推荐对CD4⁺T淋巴细胞计数<100个/μL的患者进行一级预防，阿奇霉素（1200mg口服，每周1次）或克拉霉素（500mg口服，2次/d）或利福布汀（300mg口服，1次/d），直至CD4⁺T淋巴细胞计数>100个/μL。

治疗方案：在克拉霉素/阿奇霉素（500mg口服，1次/d）+乙胺丁醇[15mg/（kg·d）]的基础上再加上3~4种药物（阿米卡星、链霉素、左氧氟沙星或莫西沙星）联合治疗。

推荐检测克拉霉素和阿奇霉素敏感性。

疗程结束继续使用阿奇霉素或克拉霉素或利福布汀进行二级预防。直至CD4⁺T淋巴细胞计数>100个/μL^[44]。

2. 堪萨斯分枝杆菌病：对利福平敏感的堪萨斯分枝杆菌病患者，应联合使用利福平（600mg口服，1次/d）、异烟肼（300mg口服，1次/d）、乙胺丁醇[25mg/（kg·d）×2个月，然后改为15mg/（kg·d）]加大环内酯类药物（克拉霉素或阿奇霉素）。

对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌病患者，建议异烟肼（900mg口服，1次/d）、维生素B6（50mg口服，1次/d）、乙胺丁醇[25mg/（kg·d）]加磺胺甲噁唑（1g，3次/d）或联用大环内酯类药物。疗程至培养阴性后15个月。

堪萨斯分枝杆菌对吡嗪酰胺均耐药。体外对利奈唑胺高度敏感。疗效不佳者可加用左氧氟沙星或莫西沙星等其他敏感药物^[45]。

3. 马尔摩分枝杆菌病：肺病患者应联合使用利福平、乙胺丁醇和大环内酯类（克拉霉素或阿奇霉素），每日口服给药治疗。

重症马尔摩分枝杆菌肺病（如：呼吸道标本抗酸杆菌涂片阳性、影像学检查提示存在空洞、严重感染、临床症状严重或有全身性疾病体征和播散性疾病患者）应注射氨基糖苷类药物（阿米卡星或链霉素）。若无法注射使用氨基糖苷类药物、存在注射禁忌或需长期使用氨基糖苷类药物的马尔摩分枝杆菌肺病患者，可考虑阿米卡星雾化治疗。

在培养转阴12个月后，马尔摩分枝杆菌病患者应继续抗菌药物治疗至少12个月。

4. 嗜血分枝杆菌病：需用强化培养基分离。在体外对环丙沙星、环丝氨酸、利福布汀和莫西沙星敏感^[46]。可选择环丙沙星+利福布汀+克拉霉素。对于局部的淋巴结炎，外科清创可能是必要的^[46]。

5. 戈登分枝杆菌病：可考虑利福平+乙胺丁醇、卡那霉素或环丙沙星、利奈唑胺^[34]。戈登分枝杆菌通常为寄生菌，并不致病，对异烟肼耐药。

6. 海分枝杆菌病：克拉霉素或米诺环素或多西环素或复方磺胺甲噁唑或利福平+乙胺丁醇共3个月。对异烟肼和吡嗪酰胺耐药。体外试验显示对环丙沙星、莫西沙星中度敏感^[47]。

7. 瘰疬分枝杆菌病：手术切除。很少需要药物治疗。体外试验对异烟肼、利福平、乙胺丁醇、阿米卡星、环丙沙星耐药，对克拉霉素、链霉素、红霉素敏感，可选择克拉霉素+氯法齐明，加用或不加用乙胺丁醇。

8. 溃疡分枝杆菌病：WHO推荐利福平+链霉

素共8周。利福平+环丙沙星可作为替代治疗。体外试验对利福平、链霉素、氯法齐明、克拉霉素、环丙沙星、氧氟沙星、阿米卡星、莫西沙星、利奈唑胺敏感。小样本研究发现,利福平+链霉素4周,然后改为利福平+克拉霉素4周的方案与利福平+克拉霉素8周方案的疗效相近^[48-49]。

9. 蟾分枝杆菌病: 体外试验对克拉霉素和利福布汀, 以及多种标准抗分枝杆菌药物敏感。推荐大环内酯类药物+利福平或利福布汀+乙胺丁醇和(或)链霉素方案或利福平+异烟肼和(或)乙胺丁醇方案。研究表明, 多数感染此菌的艾滋病患者不需治疗^[50]。

(二) 快速生长型 NTM 的治疗

1. 脓肿分枝杆菌病: 脓肿分枝杆菌对阿米卡星、克拉霉素、头孢西丁、氯法齐明、头孢美唑、利福布汀、氟喹诺酮、阿奇霉素、亚胺培南、环丙沙星、米诺环素、多西环素和替加环素敏感, 对头孢西丁、氟喹诺酮类耐药, 替加环素在体外有很强的活性。单次分离出脓肿分枝杆菌常常不意味着致病。需警惕克拉霉素诱导性耐药产生。

皮肤脓肿分枝杆菌病治疗: 克拉霉素(500 mg 口服, 2次/d)共6个月。肺或播散性脓肿分枝杆菌病治疗: 包括起始抗菌药物治疗阶段(包括静脉和口服抗菌药物)和维持抗菌药物治疗阶段。

(1) 起始阶段

对克拉霉素敏感的脓肿分枝杆菌感染或证实为诱导型大环内酯类耐药患者, 起始阶段静脉应用阿米卡星、替加环素、亚胺培南(若耐受), 口服克拉霉素或阿奇霉素(若耐受)联合治疗4周。

对脓肿分枝杆菌复合体大环内酯类耐药的患者, 起始阶段静脉应用阿米卡星、替加环素和亚胺培南(若耐受)联合治疗4周。

应根据感染严重程度、治疗反应和对药物的耐受程度决定静脉治疗时间。为了减少治疗相关的恶心和呕吐, 在应用替加环素和(或)亚胺培南时, 可加用止吐药昂丹司琼和(或)阿瑞吡坦。若无法注射应用氨基糖苷类药物、存在注射禁忌或需长期使用氨基糖苷类药物的脓肿分枝杆菌病患者, 可考虑阿米卡星雾化治疗。

对阿米卡星耐药的脓肿分枝杆菌或脓肿分枝杆菌分离株中存在可导致耐药的16S rRNA基因突变, 应停用阿米卡星, 改用其他抗菌药物。

(2) 维持阶段

对克拉霉素敏感的脓肿分枝杆菌感染或证实为诱导型大环内酯类耐药患者, 维持阶段雾化阿米卡星和大环内酯类(口服阿奇霉素或克拉霉素),

同时根据药物敏感试验及患者耐受度联合使用下列1~3种口服药物: 氯苯吩嗪、利奈唑胺、米诺环素或强力霉素、莫西沙星或环丙沙星、复方新诺明。

脓肿分枝杆菌复合体大环内酯类耐药的患者, 维持阶段雾化阿米卡星, 同时根据药物敏感试验, 以及患者耐受度联合使用下列1~3种口服药物: 氯苯吩嗪、利奈唑胺、米诺环素或强力霉素、莫西沙星或环丙沙星、复方新诺明。

对阿米卡星耐药的脓肿分枝杆菌或脓肿分枝杆菌分离株中存在可导致耐药的16S rRNA基因突变, 应停用阿米卡星, 改用其他口服抗菌药物。

培养转阴12个月后, 脓肿分枝杆菌病患者应继续应用抗菌药物治疗至少12个月。若培养无法转阴, 患者也能从长期抑菌治疗中获益^[51]。

2. 龟分枝杆菌病: 龟分枝杆菌对阿米卡星、克拉霉素、阿奇霉素、妥布霉素、亚胺培南、莫西沙星、环丙沙星、米诺环素、多西环素、利奈唑胺敏感, 对头孢西丁、氟喹诺酮类耐药, 替加环素在体外有很强的活性^[52-53]。

皮肤: 克拉霉素(500 mg 口服, 2次/d)共6个月。肺或播散性: 根据药物敏感试验结果选用2或3种抗菌药物(阿米卡星、亚胺培南、头孢西丁、替加环素)静脉用药。

3. 偶然分枝杆菌病: 可选择阿米卡星+头孢西丁+丙磺舒共2~6周, 然后口服复方磺胺甲噁唑或多西环素共2~6个月。2种敏感药物口服治疗6~12个月通常有效。偶然分枝杆菌对所有标准抗结核药物耐药。体外对多西环素、米诺环素、头孢西丁、亚胺培南、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、氧氟沙星、阿奇霉素、克拉霉素、利奈唑胺、替加环素敏感^[54]。但部分菌株对阿奇霉素、利福布汀耐药。对偶然分枝杆菌肺部感染, 至少用2种经药物敏感试验检测敏感的药物, 直至痰培养阴性持续12个月。

八、HIV/AIDS 患者合并 NTM 病的抗病毒治疗

1. ART 的时机: 确诊 NTM 病且还未接受 ART 的患者, 可以考虑在抗 NTM 治疗 2 周后开始 ART, 以减少药物相互作用、减少药物负担和降低免疫重建炎性综合征的发生。合并播散性和中枢神经系统 NTM 病患者 ART 的最佳时机尚待研究, 临床研究提示早期 ART 可能增加不良反应和病死率, 故不建议同时或早期 ART, 建议在抗 NTM 治疗至少 4 周后开始。

2. ART 方案: 利福霉素是抗 NTM 的重要药物, 但是利福霉素与常用的抗 HIV 药物, 如非核苷类

反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂, 以及某些整合酶抑制剂之间存在相互作用。在目前临床应用的利福霉素中, 利福平是最强的肝脏 P450 酶诱导剂, 利福布汀对肝脏 P450 酶的诱导作用明显低于利福平。

总体来说, HIV/AIDS 患者合并 NTM 病的患者 ART 方案的选择与单纯 HIV 感染者或艾滋病患者相同, 除了保证抗病毒疗效外, 还需要考虑到药物间相互作用、药物叠加的不良反应等。如果抗 NTM 方案中含有利福平, ART 方案可选择齐多夫定/替诺福韦/阿巴卡韦+拉米夫定+依非韦伦。研究证实, 利福平与依非韦伦合用, 利福平对依非韦伦的影响不大, 依非韦伦仍使用标准剂量 (600 mg/d)。如抗 NTM 方案中含有利福布汀, 可选择含蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂的 ART 方案, 并根据药物相互作用调整利福布汀的剂量。如抗 NTM 治疗在 ART 后启动, 则应根据所选择的抗 NTM 药物对 ART 方案进行相应调整。

3. NTM 相关免疫重建炎性综合征的诊断和处理: 与合并经典的 MTB 感染一样, 艾滋病合并 NTM 病也易出现免疫重建炎性综合征。合并 NTM 病的患者启动 ART 后, 如果免疫系统重建较快较强, 在最初的数月内 (通常发生于 ART 后 1~3 个月), 可出现原有临床症状加重或病灶增加。艾滋病合并结核患者免疫重建炎性综合征的发生率为 7%~36%^[55], 合并播散性 NTM 病者由于病变广泛, 因此更易出现, 主要表现为持续高热, 伴或不伴原有病灶的进展^[56]。诊断可参考: ①艾滋病患者接受 ART 后, NTM 病原有症状加重, 伴或不伴原有病灶进展或出现新病灶; ②这种临床症状和病灶的进展与新的机会性感染、HIV 相关肿瘤、药物不良反应、治疗失败无关; ③ ART 后 HIV RNA 下降和 (或) CD4⁺T 淋巴细胞计数增加。免疫重建炎性综合征的诊断需谨慎, 需 3 名及以上有经验的临床医师进行判定。

艾滋病患者出现免疫重建炎性综合征可能导致病情加重甚至危及生命, 在启动 ART 前积极控制 NTM 可以减少免疫重建炎性综合征的发生, 但无法完全避免, 一般在抗 NTM 治疗至少 2 周后开始 ART。合并播散性或中枢神经系统 NTM 病患者, 建议在抗 NTM 治疗至少 4 周后开始 ART, 确切的时机需要进一步临床研究进行评定。ART 的时机需要个体化, 通过对疾病严重程度、病灶的播散情况以及患者的状况进行综合评估后确定。免疫重建炎性综合征通常具有自限性, 对于轻度患者可进行对症处理, 一般无需调整抗 NTM 和 ART 方案。对于临床症状重, 反复持续高热的患者可

使用泼尼松 50~80 mg/d, 2~4 周可减轻炎症反应, 后逐渐减量, 一般不超过 12 周^[57]。

九、HIV/AIDS 患者合并 NTM 病注意事项

1. 治疗随访监测要点: 包括①微生物学; ②影像学; ③临床症状; ④治疗药物的不良反应等。

微生物学: 对于 NTM 肺病每隔 4~12 周应进行痰分枝杆菌培养; 治疗完成后 12 个月也应进行痰分枝杆菌培养。若患者不能自主咳痰, 可在治疗 6 个月和 12 个月时通过肺泡灌洗获取标本来评估治疗的微生物学反应。对于血液或脑脊液培养阳性的患者应在治疗后 4 周进行评估, 根据培养结果进行必要的重复评估。

影像学: 在 NTM 治疗前和治疗结束后必须进行影像学随访评估, 以了解治疗的影像学改变。

临床症状: 每次临床随访时, 都应详细评估患者肺部、淋巴结等和全身症状, 如体质量、肺功能和全身炎症标志物 (ESR 和 C 反应蛋白)。

治疗药物的不良反应: NTM 治疗期间的药物毒性监测频率和类型由具体用药方案所决定, 常规监测包括血常规、肝、肾功能等。若患者需用会延长 QT 间期的药物 (如: 阿奇霉素或克拉霉素), 应在开始治疗前和治疗 2 周后随访心电图。当使用氨基糖苷类药物时, 应监测随访患者血氨基糖苷类药物浓度及血肌酐水平, 并根据监测结果对药物剂量进行调整。在开始使用氨基糖苷类药物前和治疗过程中, 应定期评估患者听力水平 (频率根据患者风险和症状决定)。并告知患者若出现耳鸣、前庭功能障碍或听力丧失, 应即刻通知医生、并停用药物。在开始使用乙胺丁醇前, 应评估患者视觉灵敏度和色觉, 并告知患者若出现视觉灵敏度和色觉改变, 应即刻通知医生, 并停用药物。

2. 外科手术在 NTM 病治疗中的作用: 当患者首次诊断为 NTM 肺病或疾病进展为难治性肺病时, 可考虑行肺切除术。肺切除术适用于病灶局限的重症 NTM 肺病患者。肺切除术应通过多学科专家讨论评估后进行。在 NTM 肺病肺切除术前, 首先进行抗菌药物治疗, 持续治疗至培养转阴 12 个月后。若患者为孤立 NTM 结节、无其他 NTM 肺病特征, 外科手术切除后, 无需抗菌药物治疗。

3. 不必治疗的 NTM 肺病: 并非所有 NTM 肺病均需要治疗。NTM 肺病治疗需要一个既合理又个体化的治疗方案, 应该对每例患者治疗所带来的潜在风险和收益进行评估后再做出决定。对以下几种情况的 NTM 肺病患者可不进行抗分枝杆菌治疗:

①症状较轻微；②胸部影像学检查提示病灶较局限；③经动态随访变化不明显；④药物敏感试验结果为广泛高度耐药；⑤仅用目前的药物难以取得理想的疗效；⑥耐受性较差的高龄患者^[58]。

参加本共识讨论及编写的成员名单（按姓氏笔画排序）：马萍、王焕玲、邓爱花、卢洪洲、卢祥婵、卢瑞朝、叶君、成骢、伦文辉、庄鸣华、刘水青、刘意心、许利军、孙永涛、孙丽君、孙燕、李在村、李勇、李鑫、何浩岚、邹美银、汪习成、沈银忠、宋玉霞、张凤池、陈仁芳、陈国春、陈晓红、陈雅红、陈耀凯、周锐峰、黄成瑜、黄金龙、康文臻、董兴齐、蒋卫民、蒋亦明、韩扬、喻剑华、蒙志好

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘莉、卢洪洲：起草本文

【参考文献】

- [1] Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(1):87-94. DOI:10.1055/s-0033-1333567.
- [2] Ristola MA, von Reyn CF, Arbeit RD, et al. High rates of disseminated infection due to non-tuberculous mycobacteria among AIDS patients in Finland [J]. *J infect*, 1999, 39(1):61-67.
- [3] Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Lancet Infectious Dis*, 2004, 4(9):557-665. DOI:10.1016/S1473-3099(04)01130-2.
- [4] Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study [J]. *AIDS*, 2010, 24(10):1549-1559. DOI:10.1097/QAD.0b013e32833a3967.
- [5] Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 124(7):633-642.
- [6] Horsburgh CR Jr, Metchock B, Gordon SM, et al. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated Mycobacterium avium complex disease [J]. *J Infect Dis*, 1994, 170(3):573-577.
- [7] Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22661(2011-07-25)[2019-01-10]. DOI:10.1371/journal.pone.0022661.
- [8] 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. DOI:10.1111/hiv.12251.
- [9] 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.
- [10] Hoza AS, Mfinanga SG, Rodloff AC, et al. Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health and diagnostic implications for control programmes [J/OL]. *BMC Res Notes*, 2016, 9:109(2016-02-17) [2019-01-10]. DOI:10.1186/s13104-016-1928-3.
- [11] Brode S K, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease: a systematic review [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11):1370-1377. DOI:10.5588/ijtld.14.0120.
- [12] McCarthy KD, Cain KP, Winthrop KL, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in patients with HIV in Southeast Asia [J]. *Am J Respir Crit Med*, 2012, 185(9):981-988. DOI:10.1164/rccm.201107-1327OC.
- [13] Bjerrum S, Oliver-Comme J, Kenu E, et al. Tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria among HIV-infected individuals in Ghana [J]. *Trop Med Int Health*, 2016, 21(9):1181-1190. DOI:10.1111/tmi.12749.
- [14] Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, et al. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era [J/OL]. *PLoS One*, 2016(2016-03-17)[2019-01-10], 11(3):e0151682. DOI:10.1371/journal.pone.0151682.
- [15] Lan R, Yang C, Lan L, et al. Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria isolates from HIV-infected patients in Guangxi, China [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(12):1669-1675. DOI:10.5588/ijtld.11.0036.
- [16] Li L, Zhang R, Tang Y, et al. The importance of non-tuberculous mycobacteria identification in Chinese patients infected with HIV [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(5):515-516. DOI:10.5582/bst.2018.01254.
- [17] Nyamogoba HD, Mbuthia G, Mining S, et al. HIV co-infection with tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in western Kenya: challenges in the diagnosis and management [J]. *Afr Health Sci*, 2012, 12(3):305-311.
- [18] 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.
- [19] Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, et al. Comparative evaluation of three immunochromatographic identification tests for culture confirmation of Mycobacterium tuberculosis complex [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:54(2014-02-01)[2019-01-10]. DOI:10.1186/1471-2334-14-54.
- [20] Yu MC, Chen HY, Wu MH, et al. Evaluation of therapid MGIT TB identification test for culture confirmation of Mycobacterium tuberculosis complex strain detection [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(3):802-807. DOI:10.1128/JCM.02243-10.
- [21] 宋炜, 刘莉, 卢洪洲. 艾滋病合并分枝杆菌感染患者分枝杆菌菌种鉴定 [J]. *浙江大学学报(医学版)*: 2016, 45(3):243-248. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2016.05.04.
- [22] Patil N, Saba H, Marco A, et al. Initial experience with GeneXpert MTB/RIF assay in the Arkansas Tuberculosis Control Program [J]. *Australas Med J*, 2014, 7(5):203-207. DOI:10.4066/AMJ.2014.1905.
- [23] Marouane C, Smaoui S, Kammoun S, et al. Evaluation of molecular detection of extrapulmonary tuberculosis and resistance to rifampicin with GeneXpert MTB/RIF [J]. *Med Mal Infect*, 2016, 46(1):20-24. DOI:10.1016/j.medmal.2015.10.012
- [24] Kim BJ, Lee SH, Lyu MA, et al. Identification of mycobacterial species by comparative sequence analysis of the RNA polymerase gene (rpoB) [J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(6):1714-1720.
- [25] Saifi M, Jabbarzadeh E, Bahrmand AR, et al. HSP65-PRA identification of non-tuberculosis mycobacteria from 4892 samples suspicious for mycobacterial infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(8):723-728. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.04005.x.
- [26] Singh AK, Maurya AK, Umrao J, et al. Role of genotype mycobacterium common mycobacteria/additional species assay for rapid differentiation between mycobacterium tuberculosis complex and different species of non-tuberculous mycobacteria [J]. *J Lab Physicians*, 2013, 5(2):83-89. DOI:10.4103/0974-2727.119847.
- [27] 中华医学会结核病学分会, 非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识编写组. 非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6):438-443. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.007.
- [28] McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous

- mycobacteria: current state and new insights [J]. Chest, 2015, 148(6):1517–1527. DOI:10.1378/chest.15-0458.
- [29] Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous mycobacteria: skin and soft tissue infections [J]. Dermatol Clin, 2015, 33(3):563–577. DOI:10.1016/j.det.2015.03.017.
- [30] Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) [J/OL]. BMJ Open Respir Res, 2017, 4(1):e000242(2017-10-19)[2019-01-10]. DOI:10.1136/bmjresp-2017-000242.
- [31] Daley CL, Glassroth J. Treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: many questions remain [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(1):96–97. DOI:10.1513/AnnalsATS.201311-399ED.
- [32] van Ingen J, Kuijper EJ. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria [J]. Future Microbiol, 2014, 9(9):1095–1110. DOI:10.2217/fmb.14.60.
- [33] Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs [J]. Respir Med, 2009, 103(10):1448–1455. DOI:10.1016/j.rmed.2009.04.026.
- [34] 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.
- [35] Disratthakit A, Doi N. In vitro activities of DC-159a, a novel fluoroquinolone, against *Mycobacterium species* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6):2684–2686. DOI:10.1128/AAC.01545-09.
- [36] Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from mycobacterium abscessus [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(3):405–410. DOI:10.1164/rccm.201003-0395OC.
- [37] Park S, Kim S, Park EM, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *mycobacterium abscessus* in Korea [J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(1):49–52. DOI:10.3346/jkms.2008.23.1.49.
- [38] Huang YC, Liu MF, Shen GH, et al. Clinical outcome of *mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(5):401–406. DOI:10.1016/S1684-1182(10)60063-1.
- [39] Ji B, Lefrançois S, Robert J, et al. In vitro and in vivo activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against *Mycobacterium ulcerans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(6):1921–1926. DOI:10.1128/AAC.00052-06.
- [40] Philley JV, Wallace RJ, Benwill JL, et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease [J]. Chest, 2015, 148(2):499–506. DOI:10.1378/chest.14-2764.
- [41] Crespo-Leiro MG, Muñiz J, Gonzalez-Vilchez F, et al. Comment on: post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: defining risk and prognostic factors [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(5):693–694. DOI:10.1016/j.healun.2016.01.006.
- [42] Kwon YS, Koh WJ, Daley CL. Treatment of mycobacterium avium complex pulmonary disease [J]. Tuberc Respir Dis, 2019, 82(1):15–26. DOI:10.4046/trd.2018.0060.
- [43] Brown-Elliott BA, Philley JV, Griffith DE, et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against mycobacterium avium complex [J/OL]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2):e01798-16(2017-01-24)[2019-01-10]. <https://ac.asm.org/content/61/2/e01798-16.long>. DOI:10.1128/AAC.01798-16.
- [44] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4):1–207.
- [45] Guna R, Muñoz C, Dominguez V, et al. In vitro activity of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin against clinical isolates of *Mycobacterium kansasii* [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(6):950–953. DOI:10.1093/jac/dki111.
- [46] Giulieri S, Morisod B, Edney T, et al. Outbreak of *Mycobacterium haemophilum* infections after permanent makeup of the eyebrows [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4):488–491. DOI:10.1093/cid/ciq191.
- [47] Lindeboom JA. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(2):180–184. DOI:10.1093/cid/ciq070.
- [48] Medical Section of the American Lung Association. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(2 Pt 2):S1–S25.
- [49] Bråbäck M, Riesbeck K, Forsgren A. Susceptibilities of *Mycobacterium marinum* to atifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, linezolid, moxifloxacin, telithromycin, and quinupristin-dalfopristin (Synercid) compared to its susceptibilities to reference macrolides and quinolones [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(4):1114–1116.
- [50] Chauty A, Ardant MF, Marsollier L, et al. Oral treatment for *Mycobacterium ulcerans* infection: results from a pilot study in Benin [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(1):94–96. DOI:10.1093/cid/ciq072.
- [51] Kerbirou L, Ustianowski A, Johnson MA, et al. Human immunodeficiency virus type 1-related pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection: a need to treat? [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(9):1250–1254. DOI:10.1086/378806.
- [52] Regnier S, Cambau E, Meningaud JP, et al. Clinical management of rapidly growing mycobacterial cutaneous infections in patients after mesotherapy [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(9):1358–1364. DOI:10.1086/606050.
- [53] Jitmuang A, Yuenyongviwat V, Charoencholvanich K, et al. Rapidly-growing mycobacterial infection: a recognized cause of early-onset prosthetic joint infection [J/OL]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):802(2017-12-38)[2019-01-10]. DOI:10.1186/s12879-017-2926-3.
- [54] Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria [J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(4):716–746. DOI:10.1128/CMR.15.4.716-746.2002.
- [55] Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Future Microbiol, 2015, 10(6):1077–1099. DOI:10.2217/fmb.15.9.
- [56] Namkoong H, Fujiwara H, Ishii M, et al. Immune constitution inflammatory syndrome due to *Mycobacterium avium* complex successfully followed up using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in a patient with human immunodeficiency virus infection: a case report [J/OL]. BMC Med Imaging, 2015, 15:24(2015-07-18)[2019-01-10]. DOI:10.1186/s12880-015-0063-2.
- [57] Teruya H, Tateyama M, Hibiya K, et al. Pulmonary *Mycobacterium parascrofulaceum* infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an AIDS patient [J]. Intern Med, 2010, 49(16):1817–1821.
- [58] Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: the top ten essentials [J]. Respir Med, 2014, 108(3):417–425. DOI:10.1016/j.rmed.2013.09.014.