

· 导向与述评 ·

HIV/AIDS 患者 继发鸟 - 胞内分枝杆菌复合群感染诊疗进展

裴 洁, 谢周华

[摘要] 随着 AIDS 的全球大流行, 非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 病的发病率在许多国家有逐年上升的趋势。鸟 - 胞内分枝杆菌复合群 (*Mycobacterium avium*-intracellulare complex, MAC) 属于 NTM, MAC 是目前 HIV/AIDS 患者中最常见的 NTM 病的致病菌, 感染后主要表现为播散性病变和局灶性淋巴结炎。由于 MAC 感染缺乏特异性的临床和影像学表现, 往往容易误诊、漏诊, 同时治疗上也存在疗效差、疗程长、易反复等问题。本文对 HIV/AIDS 患者继发 MAC 感染的诊疗进展作一综述。

[关键词] 人类获得性免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 分枝杆菌, 鸟, 细胞内, 复合群; 诊断; 治疗

[中国图书资料分类号] R512.91 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)06-0485-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.002

Progress in diagnosis and treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex infection in HIV/AIDS patients

PEI Jie, XIE Zhou-hua*

Department of Tuberculosis, Fourth People's Hospital of Nanning, Guangxi AIDS Clinical Treatment Center (Nanning), 530023, China

*Corresponding author, E-mail: 1491348066@qq.com

[Abstract] With the global pandemic of HIV/AIDS, the incidence of nontuberculous mycobacteria (NTM) disease also shows an annually increasing tendency in many countries. *Mycobacterium avium*-intracellulare complex (MAC) is an NTM. MAC is the most common pathogenic bacteria of NTM disease among HIV/AIDS patients at present, mainly manifested as disseminated lesion and focal lymphadenitis following infection. Due to the lack of specific clinical symptoms and imaging features, MAC infection is prone to misdiagnosis or missed diagnosis. Meanwhile, there are some problems in the treatment, such as poor therapeutic effect, long course of treatment, and relapse. This article reviews the progress of diagnosis and treatment of MAC infection in HIV/AIDS patients.

[Key words] HIV; AIDS; *Mycobacterium avium*-intracellulare complex; diagnosis; therapies

鸟 - 胞内分枝杆菌复合群 (*Mycobacterium avium*-intracellulare complex, MAC) 属于非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM)。NTM 属于条件致病菌, 广泛存在于自然界的土壤、尘埃、水源、鱼类和家禽中, 传播途径主要从环境中获得感染, 例如污水和土壤^[1]。众多数据表明, 市政水源或许是 MAC 病原体的主要来源之一^[2-3], MAC 是目前 HIV/AIDS 患者中最常见的 NTM 病的致病菌。MAC 包含有多种分枝杆菌, 其中占主导地位的 3 种致病菌分别为鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌及 *Mycobacterium chimaera*^[4-5]。MAC 感染可引起人畜共患传染病, 可侵害多种组织器官, 包括肺、骨髓、淋巴结、皮肤软组织, 可以导致播散性病变。HIV/AIDS 患者继发 MAC 感染主要表现为播散性疾病和局灶性淋巴结炎。本文

就 HIV/AIDS 患者继发 MAC 感染的诊治及研究进展进行综述。

1 流行病学

随着有效的抗反转录病毒疗法 (antiretroviral therapy, ART) 的推广应用, HIV/AIDS 患者 MAC 感染发病率较前有所下降^[6]。20 世纪 90 年代初期发表的研究数据显示, 在未接受 MAC 预防性治疗的晚期 HIV/AIDS 患者中, MAC 播散性感染的发生率为 20% ~ 40%^[7-8], 随着 ART 的广泛应用, 接受 ART 的人群 MAC 感染发生率降至 ≤ 2 例 /1000 人·年^[9-10]。当 HIV/AIDS 患者 CD4⁺ T 细胞计数 < 50 个 /μl 时, MAC 感染的风险升高。此外还包括其他危险因素: HIV 载量 > 1000 拷贝 /ml、ART 后未能抑制病毒复制及既往或当前合并有机会性感染^[6]。MAC 感染风险不会随患者性别、种族或传播途径的不同而异。一项国际性研究发现, 发达国家 MAC 播散性感染发病率显著高于发展中国家 (10% ~ 22% vs. 2% ~ 3%)^[11]。MAC 播散性感

[基金项目] 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20200616); 南宁市科学技术局重点研发计划 (20193008-3)

[作者单位] 530023, 南宁市第四人民医院广西艾滋病临床治疗中心 (南宁) 结核科 (裴洁、谢周华)

[通信作者] 谢周华, E-mail: 1491348066@qq.com

染者可能还存在有感染的遗传易感性。来自多中心 AIDS 队列研究 Multicenter AIDS Cohort Study 的一项病例对照研究,对比了 176 例 MAC 播散性感染者与 176 例匹配对照者,结果显示,某些人类白细胞抗原 II 类分子等位基因 (*DRB1*、*DQB* 和 *DM*) 更多见于 MAC 播散性感染者^[12]。MAC 不同于结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB), 目前没有明确的数据表明可在人与人之间或动物与人之间传播。

2 发病机制

目前认为 MAC 感染是新发的获得性感染,与 HIV/AIDS 患者的其他一些机会性感染不同,不存在潜伏性感染后再激活所致感染。MAC 的感染途径主要通过呼吸道和消化道,通过淋巴管传播后导致菌血症。MAC 的致病因子尚未明确,MAC、HIV-1 与免疫系统之间相互作用的机制也未完全了解。一项研究发现,单核细胞在体外暴露于 MAC 微生物或抗原后,分泌 TNF- α 水平升高, HIV 亲巨噬细胞受体 C-趋化因子受体 5 (C-chemokine receptor 5, CCR5) 的表达水平上调^[13]。HIV 亲 T 细胞受体 CX 趋化因子受体 4 的表达未受到影响。与仅感染 HIV-1 相比,同时感染 MAC 和 HIV-1 患者的淋巴结中 CCR5 水平更高。体内粒细胞刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 水平的降低也是一种可能导致 MAC 播散性感染的危险因素^[7]。一项体外研究显示,从应用 G-CSF 治疗的 AIDS 患者体内采集的中性粒细胞,与从应用 G-CSF+ 利福布丁或单用利福布丁治疗的 AIDS 患者体内采集的中性粒细胞相比,前者对鸟-胞内分枝杆菌的杀菌能力更强 (分别为 90%、59% 和 11%)^[14]。

3 临床表现

3.1 播散性感染 在有效 ART 前, HIV/AIDS 患者 MAC 感染常常表现为播散性感染。MAC 播散性感染的症状通常是非特异性的,包括发热、盗汗、消瘦、腹痛和腹泻。一项纳入 9 例 MAC 播散性感染者的病例研究结果显示, 78% 患者体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$, 100% 患者体质量减轻, 78% 患者咳嗽, 44% 患者腹泻^[15]。虽然淋巴结肿大可发生在 MAC 播散性感染者中, 但与局灶性淋巴结炎相比, 更多患者表现为弥漫性且不太明显。MAC 播散性感染的实验室指标的异常表现通常包括: 贫血、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶水平升高, 如果血液中培养出 MAC 即可确诊。在未进行有效的 ART 前,

HIV/AIDS 继发 MAC 播散性感染的患者生存期缩短。一项研究发现, HIV/AIDS 患者继发 MAC 感染时, 死亡风险增至 3 倍, 且与 CD4^{+} T 细胞计数水平无关^[16]。病死率增加可能是由于 HIV RNA 高水平或是 MAC 感染的直接作用^[17]。

3.2 局灶性淋巴结炎 局灶性淋巴结炎表现为发热、白细胞计数增多以及淋巴结 (如颈部淋巴结、腹内淋巴结和纵隔淋巴结) 的局灶性炎症和肿大。HIV/AIDS 患者的 MAC 淋巴结炎大多由免疫重建炎症综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 导致^[18-19]。局灶性淋巴结炎大约在启动 ART 后 4 周发生^[20-25]。IRIS 导致的 MAC 淋巴结炎可发生在既往未发现 MAC 感染的患者中, 也可发生在之前诊断为 MAC 播散性感染的患者中。在广泛使用 ART 后, 已有报道局灶性 MAC 感染者的一些罕见表现: 乳腺炎、坏死性皮下结节、骨髓炎、滑囊炎、肉芽肿性肝炎、椎旁脓肿、脑脓肿、不断恶化的肺浸润性病变, 以及表现为腹痛的弥漫性肠道受累^[21, 26]。

4 诊断

4.1 MAC 播散性感染的诊断 通常基于血液、骨髓或淋巴结中培养出病原体。当应用 BACTEC 培养系统时, 培养基通常在 7~10 d 出现菌落, 应用 DNA 探针鉴定菌种可区分 MAC 和 MTB。有时在血培养阳性之前, 也可从肝活检标本中培养出病原体, 但是肝活检是有创性操作, 血培养相对来说无创且更易操作, 故血培养是首选的诊断性检测方法。呼吸道分泌物或粪便培养对诊断 MAC 的作用有限, 由于 MAC 广泛存在于自然界和水源中, 标本采样不当时, 极易引起标本污染, 所以判断标本分离出 MAC 是否与疾病有密切相关性时, 须综合判断分析, 从无菌部位 (如血液、骨髓或淋巴结) 分离出 MAC 往往意味着致病, 但从非无菌部位如痰和支气管灌洗液分离出 MAC, 则须排除标本污染或呼吸道定植的可能。一项前瞻性研究结果证实, 呼吸道和胃肠道细菌定植对检测播散性 MAC 的灵敏度约 20%, 阳性预测值约 60%^[27]。

4.2 局灶性 MAC 感染的诊断 血培养结果通常为阴性, 因此, 可根据组织 (淋巴结) 穿刺活检物的培养结果确定诊断。但有时如已接受针对 MAC 的治疗, 培养结果可呈阴性, 组织病理学显示典型的肉芽肿, 病原体相对少见^[28]。

4.3 影像学检查 对 MAC 感染的诊断有一定的帮助, 腹部 CT 检查中 MAC 播散性感染通常表现有淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大和/或小肠壁增厚;

局灶性 MAC 通常有肠系膜或腹部淋巴结肿大。一项纳入了 24 例 MAC 血培养阳性的 HIV/AIDS 患者的回顾性研究结果显示, 腹部 CT 检查结果相对不敏感, 淋巴结肿大、肝肿大和脾肿大的检出率分别为 42%、50% 和 46%, 而小肠壁增厚的检出率仅 14%, 值得注意的是 25% 的患者 CT 结果是正常的^[29]。

5 治 疗

5.1 治疗原则 对于 HIV/AIDS 继发播散性或局灶性 MAC 感染的患者推荐联合使用抗生素治疗。具有抗 MAC 活性的药物包括大环内酯类、乙胺丁醇、利福布丁、阿米卡星、链霉素和氟喹诺酮类药物。核心药物是大环内酯类(如克拉霉素、阿奇霉素), 在 MAC 感染治疗中不可被其他药物所代替, 其作用机制可能为: 大环内酯类药物能不可逆地结合到细菌核糖体 50S 亚基上, 通过阻断转肽作用及 mRNA 位移, 选择性抑制菌体蛋白质合成, 其药物敏感性与疗效呈正相关^[30]。在未行有效 ART 之前, 由于克拉霉素的疗效优于阿奇霉素, 因此是推荐的一线治疗药物^[31]; 在应用有效 ART 之后研究发现, 阿奇霉素的耐受性更好, 而且与 ART 药物很少发生药物相互作用, 因此目前

将阿奇霉素作为首选的大环内酯类治疗药物。由于大环内酯类药物单独给药容易产生耐药性, 推荐检测克拉霉素和阿奇霉素的药物敏感性。一项研究显示, 在 154 例应用克拉霉素单药治疗 MAC 菌血症的 AIDS 患者中, 治疗 16 周时耐药率是 46%^[32]。相比较而言, 报道显示联合治疗时的耐药率低至 3%^[33], 同时联合治疗也能更快清除血液中的 MAC^[34]。

5.2 治疗方案 2007 年美国胸科学会、美国传染病学会和 2017 年英国胸科学会提出的 NTM 指南(表 1)均指出: 以大环内酯类(如克拉霉素和阿奇霉素)为核心, 联合乙胺丁醇、利福霉素, 根据患者病情严重程度酌情使用氨基糖苷类(如阿米卡星 10~15 mg/kg, 静脉给药, 连用 2~4 个月); 利福霉素须要根据 ART 药物相互作用调整剂量。若不能使用利福霉素, 可用氟喹诺酮类药物(如左氧氟沙星 500 mg/d 或莫西沙星 400 mg/d)^[35]。HIV/AIDS 患者继发 MAC 感染者一般避免使用氯法齐明。一项研究将 106 例继发 MAC 菌血症的 AIDS 患者随机分为 2 组, 分别接受二联治疗(克拉霉素+乙胺丁醇)或三联治疗(克拉霉素+乙胺丁醇+氯法齐明), 结果发现氯法齐明组的病死率更高(61% vs. 38%)^[36]。

表 1 各类抗生素治疗 MAC 感染的方案
Table 1 Treatment regimens of MAC infection with various antibiotics

抗生素类别	播散性感染	局灶性淋巴结炎
大环内酯类	克拉霉素 500 mg/次, 2 次/d, 或阿奇霉素 500~600 mg/d	克拉霉素 500 mg/次, 2 次/d, 或阿奇霉素 500~600 mg/d
乙胺丁醇	利福平 450~600 mg/d, 或利福布丁 150~300 mg/d	利福平 450~600 mg/d, 或利福布丁 150~300 mg/d
利福霉素类	利福平 450~600 mg/d, 或利福布丁 150~300 mg/d	利福平 450~600 mg/d, 或利福布丁 150~300 mg/d
氨基糖苷类	10~15 mg/kg/次, 1 次/d, 联用 2~4 个月	10~15 mg/kg/次, 1 次/d, 联用 2~4 个月
氟喹诺酮类	左氧氟沙星 500 mg/d, 或莫西沙星 400 mg/d	左氧氟沙星 500 mg/d 或莫西沙星 400 mg/d

对于大多数患者推荐使用含 3 种药物的联合方案, 但对于部分病情较轻的患者, 特别是那些不能耐受 3 种药物方案的患者, 大环内酯类和乙胺丁醇的双药方案可能比较合适, 但 3 种药物方案一直都是治疗首选。在联合 ART 时代之前开展的 AIDS 临床试验组研究, 对比了 3 种含克拉霉素方案对 MAC 播散性感染的疗效^[30], 随机将分枝杆菌菌血症患者分配至 3 个开放性治疗组, 即克拉霉素+乙胺丁醇组、克拉霉素+利福布丁组以及克拉霉素+乙胺丁醇+利福布丁组。第十二周时, 3 个治疗组的微生物应答率相近(分别是 40%、42% 和 51%), 然而, 三联治疗组的生存率显著高于克拉霉素+乙胺丁醇组(HR 0.44, 95% CI: 0.23~0.83)和克拉霉素+利福布丁(HR 0.49, 95% CI: 0.26~0.92)。若患者对大环内酯类过

敏或耐药时, 无法使用大环内酯类, 应至少应用 2 种药物或联用氟喹诺酮类。用药过程中需注意利福霉素类与 ART 药物之间的相互作用, 必要时根据药物相互作用调整剂量。

5.3 疗程 所有继发 MAC 感染的 HIV/AIDS 患者应接受至少 12 个月的 MAC 治疗。然而, 最终的治疗持续时间取决于患者启动 ART 后免疫功能的恢复速度, 因为在停止 MAC 治疗之前, CD4⁺ T 细胞计数 > 100 个/μl 至少保持 6 个月^[6]。治疗停止后, 患者应接受随访以确保 HIV 载量持续抑制及保持 CD4⁺ T 细胞计数水平。一项回顾性研究分析评估了含 52 例 HIV 载量降低后停止 MAC 治疗的患者的研究显示, 患者已接受平均 32 个月(4~87 个月)的 MAC 治疗, 停止治疗后随访的平均时间为 20 个月(4~52 个月)^[37], 1 例患者因 HIV 载量增加,

停止 ART 后 2 个月出现 MAC 复发。

5.4 针对 IRIS 的辅助治疗 HIV/AIDS 患者的 MAC 淋巴结炎大多由 IRIS 导致, 若患者发生了 MAC 感染相关 IRIS, 应继续 ART。尽管 IRIS 相关症状可能持续数周, 但大多数患者采用抗生素治疗有效。若症状严重且炎症反应明显, 某些辅助措施可与抗生素联用。这些辅助措施包括: 针对发生炎症的淋巴结的引流或抽吸、应用非甾体抗炎药和或辅助使用皮质类固醇(如醋酸泼尼松 20 ~ 40 mg/d, 连用 4 ~ 8 周)^[6]。

6 ART 启动时机

若诊断 MAC 感染时 HIV/AIDS 患者正在接受 ART, 则继续治疗; 若病毒血症未能得到有效抑制, 则须要优化 ART 方案。对于尚未使用 ART 的患者, 应在 MAC 治疗开始后尽快(通常为数日)启动 ART。早期启动 ART 对大多数机会性感染患者有益^[38], ART 方案的选择应注意药物之间的相互作用。

7 治疗失败原因

HIV/AIDS 继发播散性或局灶性 MAC 感染在开始治疗后的 2 ~ 4 周, 从体温曲线上应能观察到发热改善, 若未见临床改善, 则分枝杆菌菌血症持续存在, 考虑其治疗失败的原因可能为: ①发生大环内酯类药物耐药。克拉霉素的单药治疗是 MAC 感染耐药的主要原因。获得性大环内酯类耐药主要有 2 种机制^[39-41]: 其一是由核糖体甲基化酶基因编码的甲基化酶改变了细菌核糖体 RNA 上与大环内酯的结合位点, 通常导致细菌对大环内酯类高度耐药。其二是大环内酯主动外排泵由大环内酯外排 *msrA* 和 *msrB* 基因编码, 使细菌对大环内酯类产生低至中度的耐药性^[42]。②因药物不良反应而中断治疗。最常见的是乙胺丁醇引起的视神经炎、胃肠道反应、大环内酯类相关的肝功能异常、利福布丁引起的葡萄膜炎。而氟喹诺酮类最常见的不良反应是神经系统不良反应^[43], 周围神经系统也可受累, 周围神经病变是氟喹诺酮类非常明确的不良反应^[44]。另外, 氟喹诺酮类可延长 QT 间期, 导致尖端扭转型室性心动过速^[45]。现有的临床数据表明, 莫西沙星与 QT 间期延长、心律失常和心血管源性死亡风险关联性最高, 其次是左氧氟沙星, 再次是环丙沙星^[46]。氨基糖甙类最常见的不良反应就是耳毒性及肾毒性。③大环内酯类药物剂量不足或利福霉素加速药物代谢也会降低克拉霉素的血药浓度, 因而可能影响疗效。④ ART 药物与抗生素之间的药物相互作用。⑤患

者的依从性会对疗效产生一定的影响, 但缺乏对疗效影响的相关临床试验分析。

8 治疗失败后的治疗

治疗失败的定义为: 缺乏临床疗效及分枝杆菌菌血症持续存在。应根据药物敏感性试验结果制定新的至少包含 2 种新药物的多药治疗方案。若分离株对大环内酯类敏感, 应继续使用, 若出现大环内酯类原发或继发性耐药, 则可选用乙胺丁醇 15 mg/(kg·d) + 利福布丁 150 ~ 300 mg/d + 氨基糖甙类 10 ~ 15 mg/(kg·d), 联用 2 ~ 4 个月或氟喹诺酮类(左氧氟沙星 500 mg/d 或莫西沙星 400 mg/d)。另外, 也有研究报道利奈唑胺替代克拉霉素的治疗方案。利奈唑胺与克拉霉素作用于不同的靶点, 临床试验中有些克拉霉素耐药菌株对利奈唑胺敏感, 提示利奈唑胺可能对克拉霉素耐药的 MAC 临床分离株有一定抑制作用^[47]。同时, 优化 ART 方案也是治疗的重要辅助手段, 尽量减少药物之间的相互作用。

9 预 防

美国国际抗病毒学会及美国卫生与公共服务部的指南中指出: 对于 CD4⁺ T 细胞计数 < 50 个/μl 且正在 ART 的患者, 不应常规使用抗生素预防 MAC 感染^[6, 48]。然而, 对于 CD4⁺ T 细胞计数 < 50 个/μl 且尚未启动 ART 的患者(患者拒绝), 则应启动 MAC 感染的预防性治疗, 并持续至开始启动 ART。预防性治疗首选阿奇霉素或克拉霉素, 也可选用利福布丁。安慰剂对照试验显示: 克拉霉素、阿奇霉素和利福布丁均可有效降低 MAC 感染的发生率和 HIV/AIDS 患者的病死率, 但利福布丁不如大环内酯类有效^[49-50]。对于已经开始有效 ART 的患者, 预防性治疗 MAC 感染明显存在不足, 潜在的危害包括药物不良反应、药物相互作用及偶尔的获得性耐药风险^[6]。

综上所述, 目前对于 HIV/AIDS 患者继发 MAC 感染的诊断和治疗虽然有一定进展, 但还有很多的问题尚未解决, 有待发现更有效的治疗药物和制定更有效的治疗方案来提高治愈率, 以降低 HIV/AIDS 患者的病死率。

【参考文献】

- [1] Carrie Reed, C Fordham von Reyn, Sandra Chamblee, et al. Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex [J]. Am J Epidemiol, 2006, 164(1):32-40.
- [2] SN Mullis, JO Falkinham 3rd. Adherence and biofilm formation of *mycobacterium avium*, *mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium abscessus* to household plumbing materials [J]. J

- Appl Microbiol, 2013, 115(3): 908–914.
- [3] Wallace RJ, Iakhiaeva E, Williams MD, *et al.* Absence of mycobacterium intracellulare and presence of *Mycobacterium chimaera* in household water and biofilm samples of patients in the United States with *Mycobacterium avium* complex respiratory disease [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(6):1747–1752.
- [4] Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, *et al.* Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(11): 1310–1317.
- [5] Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, *et al.* Clinical significance of the differentiation between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *avium* complex lung disease [J]. Chest, 2012, 142(6):1482–1488.
- [6] 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.
- [7] Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, *et al.* Incidence of *Mycobacterium avium*–intracellular complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients [J]. J Infect Dis, 1992, 165(6):1082–1085.
- [8] Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, *et al.* Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*–complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The zidovudine epidemiology study group [J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 146(2):285–289.
- [9] Buchacz K, Lau B, Jing Y, *et al.* Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010 [J]. J Infect Dis, 2016, 214(6):862–872.
- [10] 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.
- [11] Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, *et al.* The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. International MAC study group [J]. AIDS, 1996, 10(9):1025–1032.
- [12] Naik E, Leblanc S, Tang J, *et al.* The complexity of HLA class II (DRB1, DQB1, DM) associations with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection among HIV-1-seropositive whites [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 33(2):140–145.
- [13] Wahl SM, Greenwell-Wild T, Peng G, *et al.* *Mycobacterium avium* complex augments macrophage HIV-1 production and increases CCR5 expression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(21):12574–12579.
- [14] George S, Coffey M, Cinti S, *et al.* Neutrophils from AIDS patients treated with granulocyte colony-stimulating factor demonstrate enhanced killing of *Mycobacterium avium* [J]. J Infect Dis, 1998, 178(5):1530–1533.
- [15] Grinsztejn B, Fandinho FC, Veloso VG, *et al.* Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome [J]. Arch Intern Med, 1997, 157(20):2359–2363.
- [16] Chaisson RE, Gallant J E, Keruly JC, *et al.* Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection [J]. AIDS, 1998, 12(1):29–33.
- [17] Havlir DV, Haubrich R, Hwang J, *et al.* Human immunodeficiency virus replication in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a case control study. California collaborative treatment group [J]. J Infect Dis, 1998, 177(3):595–599.
- [18] Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, *et al.* Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease [J]. Lancet, 1998, 351(9098):252–255.
- [19] Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders [J]. Lancet, 1998, 351(9098):228–230.
- [20] Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, *et al.* Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease [J]. Lancet, 1998, 351(9098):252–255.
- [21] Currier JS, Williams PL, Koletar SL, *et al.* Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4⁺ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS clinical trials group 362 study team [J]. Ann Intern Med, 2000, 133(7):493–503.
- [22] Phillips P, Bonner S, Gataric N, *et al.* Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(10):1483–1497.
- [23] 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.
- [24] Dworkin MS, Fratkin MD. *Mycobacterium avium* complex lymph node abscess after use of highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS [J]. Arch Intern Med, 1998, 158(16):1828. DOI: 10.1001/archinte.158.16.1828.
- [25] Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy [J]. Medicine (Baltimore), 2002, 81(3):213–227.
- [26] Cinti SK, Kaul DR, Sax PE, *et al.* Recurrence of *Mycobacterium avium* infection in patients receiving highly active antiretroviral therapy and antimycobacterial agents [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(3):511–514.
- [27] Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, *et al.* *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. J Infect Dis, 1994, 169(2):289–295.
- [28] Hill AR, Premkumar S, Brustein S, *et al.* Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era [J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 144(5):1164–1170.
- [29] Pantongrag-Brown L, Krebs TL, Daly BD, *et al.* Frequency of abdominal CT findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteraemia [J]. Clin Radiol, 1998, 53(11):816–819.
- [30] 张亚楠, 段鸿飞. 鸟-胞内分枝杆菌复合群肺病的诊断和治疗进展 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(10):1126–1129.
- [31] Ward TT, Rimland D, Kauffman C, *et al.* Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans affairs HIV research consortium [J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(5):1278–1285.
- [32] Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, *et al.* Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS clinical trials group protocol 157 study team [J]. Ann Intern Med, 1994, 121(12):905–911.
- [33] May T, Brel F, Beuscart C, *et al.* Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. ANRS trial 033 curavium group. Agence nationale de recherche sur le Sida [J]. Clin Infect Dis, 1997, 25(3):621–629.

- tsutsugamushi*. Sequence and comparative analyses of the genes encoding TSA homologues from four antigenic variants [J]. J Biol Chem, 1992, 267(18):12728–12735.
- [19] Chao CC, Huber ES, Porter TB, *et al.* Analysis of the cross-reactivity of various 56 kDa recombinant protein antigens with serum samples collected after *Orientia tsutsugamushi* infection by ELISA [J]. Am J Trop Med Hyg, 2011, 84(6):967–972.
- [20] Blacksell SD, Luksameetanasan R, Kalambaheti T, *et al.* Genetic typing of the 56-kDa type-specific antigen gene of contemporary *Orientia tsutsugamushi* isolates causing human scrub typhus at two sites in north-eastern and western Thailand [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 52(3):335–342.
- [21] Yamamoto S, Kawabata N, Tamura A, *et al.* Immunological properties of *Rickettsia tsutsugamushi*, Kawasaki strain, isolated from a patient in Kyushu [J]. Microbiol Immunol, 1986, 30(7):611–620.
- [22] Koh GC, Maude RJ, Paris DH, *et al.* Diagnosis of scrub typhus [J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 82(3):368–370.
- [23] Pradutkanchana J, Silpapojakul K, Paxton H, *et al.* Comparative evaluation of four serodiagnostic tests for scrub typhus in Thailand [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1997, 91(4):425–428.
- [24] Yang SL, Tsai KH, Chen HF, *et al.* Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant 56-kDa type-specific antigens derived from multiple *Orientia tsutsugamushi* strains for detection of scrub typhus infection [J]. Am J Trop Med Hyg, 2019, 100(2):532–539.
- [25] Chao CC, Zhang Z, Belinskaya T, *et al.* An ELISA assay using a combination of recombinant proteins from multiple strains of *Orientia tsutsugamushi* offers an accurate diagnosis for scrub typhus [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):413. DOI: 10.1186/s12879-017-2512-8.
- [26] Kim YJ, Park S, Premaratna R, *et al.* Clinical evaluation of rapid diagnostic test kit for scrub typhus with improved performance [J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(8):1190–1196.
- [27] Kingston HW, Blacksell SD, Tanganuchitcharnchai A, *et al.* Comparative accuracy of the inbios scrub typhus detect igm rapid test for the detection of IgM antibodies by using conventional serology [J]. Clin Vaccine Immunol, 2015, 22(10):1130–1132.
- [28] Karthikeyan PA, Hoti SL, Kanungo R. Evaluation of loop-mediated isothermal amplification assay for detection of scrub typhus in patients with acute febrile illness presenting to a tertiary care center in Puducherry, India [J]. J Lab Physicians, 2019, 11(1):82–86.
- [29] Chao CC, Belinskaya T, Zhang Z, *et al.* Development of recombinase polymerase amplification assays for detection of *Orientia tsutsugamushi* or *Rickettsia typhi* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(7):e0003884.
- [30] Paris DH, Blacksell SD, Stenos J, *et al.* Real-time multiplex PCR assay for detection and differentiation of *Rickettsiae* and *Orientiae* [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2008, 102(2):186–193.
- [31] Sea-Liang N, Sereemasun A, Patarakul K, *et al.* Development of multiplex PCR for neglected infectious diseases [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(7):e0007440.
- (2020-01-10 收稿 2021-10-18 修回)
(本文编辑 赵雅琳)
- (上接第 489 页)
- [34] Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, *et al.* Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS clinical trials group protocol 157 study team [J]. Ann Intern Med, 1994, 121(12):905–911.
- [35] Haworth CS, Banks J, Capstick T, *et al.* British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) [J]. Thorax, 2017, 72(Suppl 2):ii1–ii64.
- [36] Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, *et al.* Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection [J]. 1997, 11(3):311–317.
- [37] Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, *et al.* Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy [J]. Ann Intern Med, 2002, 137(9):734–737.
- [38] Havlir DV, Kendall MA, Ive P, *et al.* Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(16):1482–1491.
- [39] Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(4):482–492.
- [40] Corso A, Severina EP, Petruk VF, *et al.* Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States [J]. Microb Drug Resist, 1998, 4(4):325–337.
- [41] Shortridge VD, Doern GV, Brueggemann AB, *et al.* Prevalence of macrolide resistance mechanisms in streptococcus pneumoniae isolates from a multicenter antibiotic resistance surveillance study conducted in the United States in 1994–1995 [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(5):11861–11868.
- [42] Cetin ES, Gunes H, Kaya S, *et al.* Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among clinical staphylococcal isolates in a Turkish university hospital [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(6):524–529.
- [43] Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones *vs.* other antimicrobials prescribed in primary care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(5):529–540.
- [44] Eminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study [J]. Neurology, 2014, 83(14):1261–1263.
- [45] Kang J, Wang L, Chen XL, *et al.* Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG [J]. Mol Pharmacol, 2001, 59(1):122–126.
- [46] Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, *et al.* Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis [J]. Drug Saf, 2019, 42(4):529–538.
- [47] 段鸿飞, 梁倩, 初乃惠, 等. 胞内分枝杆菌临床分离株对大环内酯类和利奈唑胺的药物敏感性研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(4):266–269.
- [48] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society–USA panel [J]. JAMA, 2018, 320(4):379–396.
- [49] Pierce M, Crampton S, Henry D, *et al.* A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome [J]. N Engl J Med, 1996, 335(6):384–391.
- [50] Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, *et al.* Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(3):611–619.
- (2021-09-08 收稿 2021-10-31 修回)
(本文编辑 张云辉)