

恙虫病实验室诊断研究进展

牛 华, 熊小路, 辛德莉

[摘要] 恙虫病是经恙螨叮咬传播, 由恙虫病东方体感染引起的一种致命性自然疫源性疾病, 以发热、焦痂或溃疡、淋巴肿大及皮疹为主要临床特征, 主要流行于东亚和东南亚地区。恙虫病的临床症状不典型, 极易造成误诊和漏诊。精确和快速的实验室诊断对于恙虫病的确诊和治疗具有非常重要的意义。本文对恙虫病常用实验室诊断及近年来的研究进展进行综述。

[关键词] 恙虫病; 恙虫病东方体; 实验室诊断

[中国图书资料分类号] R513.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)06-0490-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.003

Advances in laboratory diagnosis for scrub typhus

NIU Hua, XIONG Xiao-lu, XIN De-li*

School of Biology and Basic Medical Sciences, Soochow University, 215123, China

*Corresponding author, E-mail: xindl48@126.com

[Abstract] Scrub typhus is a mite-borne fatal disease of natural focus caused by *Orientia tsutsugamushi* infection. The clinical manifestations are mainly fever, eschar or ulcer, enlarged lymph nodes and skin rash. It is endemic to East Asia and Southeast Asia regions. Atypical clinical symptoms often lead to misdiagnosis and missed diagnosis of scrub typhus. The rapid and accurate laboratory diagnosis plays the significantly crucial role on the confirmation and treatment of scrub typhus. This article reviews the common methods of laboratory diagnosis for scrub typhus and the research advanced recent years.

[Key words] scrub typhus; *Orientia tsutsugamushi*; laboratory diagnosis

1 恙虫病和恙虫病东方体简介

恙虫病, 又名丛林斑疹伤寒, 是经恙螨叮咬传播, 由恙虫病东方体(原称恙虫病立克次体)感染引起的一种以发热、焦痂或溃疡、淋巴肿大及皮疹为主要临床特征的自然疫源性疾病^[1]。恙虫病主要流行于东起日本, 西至阿富汗, 东南至澳大利亚北部, 东北至俄罗斯远东沿海, 被称为“恙虫病三角”的广大区域, 在这一区域有超过 10 亿人面临感染的风险, 每年预估有 100 万的新增感染病例^[1]。近年来, 恙虫病流行区域已扩展到世界其他地区, 中东、非洲和南美洲均有该类病例报道^[2-3]。恙虫病在我国是一种古老的疾病, 公元 3 世纪就有记载。1986 年以前我国恙虫病分布区域限于长江以南地区, 此后陆续扩展到长江以北地区, 目前除宁夏和上海以外的地区均有本地病例报告, 病例数迅速增加。2016 年恙虫病病例数(21 562 例)较 2006 年(1 254 例)增加了 16.19 倍^[4]。在某些恙虫病流行区域, 该病是高达 20% 急性不明发热的病因^[5]。由于恙虫病的临床症状不典型, 极易造成误

诊和漏诊, 因此精确和快速的实验室诊断对于恙虫病的确诊和治疗具有非常重要的意义。

恙螨是恙虫病东方体的传播媒介和储存宿主。恙虫病东方体可经卵在恙螨中垂直传播。恙螨活动范围小, 一般在灌木丛中以螨岛的形式聚集生存, 当宿主动物或人到达其活动区域后可被恙螨叮咬, 其唾液腺中恙虫病东方体就释放进入叮咬部位的组织中, 感染内皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞等宿主细胞。被恙螨叮咬的局部皮肤先有充血、水肿、形成小丘疹, 继而形成水疱, 然后坏死和出血, 形成黑色痂皮, 称为焦痂。受感染的巨噬细胞和树突状细胞携带恙虫病东方体迁移至周边淋巴结, 继而感染全身多个器官, 导致系统性感染, 造成全身小血管炎^[6-8]。恙虫病潜伏期一般为 10 ~ 14 d, 起病急, 主要临床特征为发热(38.5 ~ 41.0 °C)、头痛、特异性焦痂或溃疡、局部或全身淋巴肿大、皮疹、肌痛^[9-10]。本病可累及机体多个脏器, 造成肝脾肿大、心肌呈局灶性或弥漫性心肌炎、肺呈出血性肺炎、肾呈间质性炎症、脑膜可出现淋巴细胞性脑膜炎^[1, 9-12]。

恙虫病东方体为专性胞内寄生的革兰阴性菌, 姬姆萨染色后在光镜下可见细胞核附近的胞质中有紫色点状、大小为(0.3 ~ 0.5) μm × (1.2 ~ 3.0) μm 的细菌。其基因组较其他专性胞内寄生的细菌基因组大。其他立克次体基因组一般为 1.3 Mbp, 而恙虫病东

[基金项目] 国家自然科学基金(31470276)

[作者单位] 215123, 苏州大学基础医学与生物科学学院(牛华); 100071 北京, 军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所病原微生物生物安全国家重点实验室(熊小路); 100050, 首都医科大学附属北京友谊医院北京热带医学研究所热带病防治研究北京市重点实验室(辛德莉)

[通信作者] 辛德莉, E-mail: xindl48@126.com

方体基因组为 2.1 Mbp。恙虫病东方体和其他立克次体基因组比较发现恙虫病东方体基因组中拥有大量的多拷贝重复序列,特别是整合和接合原件,这些原件被命名为恙虫病东方体扩增的遗传原件^[13]。这些重复序列可占基因组的 40%。这些多拷贝重复序列可作为分子检测恙虫病的靶标,实现检测灵敏度的大幅提升^[6, 14]。

恙虫病东方体通过受体介导的内吞作用进入细胞,然后自内吞体中释放出,进入胞浆中,利用宿主的微管迁移至细胞核附近,在近核区域复制^[1, 15]。恙虫病东方体可在敏感动物、鸡胚和敏感的细胞系中生长。使用临床和实验动物血清发现恙虫病东方体优势抗原主要有 4 种,分子量分别为 56 kDa、47 kDa、21 kDa 和 110 kDa 蛋白,其中 56 kDa 蛋白最为重要,为型特异性抗原(type specific antigen, TSA)^[16]。56 kDa TSA 在恙虫病东方体的入侵宿主细胞和规避宿主的免疫识别方面起着重要作用^[17],其氨基酸序列中包含保守区和 4 个高度变异的可变区^[18]。这 4 个可变区拥有优势抗原表位,可被同型别感染的临床血清所识别^[19]。

恙虫病东方体型别众多^[20],这些型别在毒力、基因组和抗原性等方面具有较大的差异^[21]。目前已从临床标本、恙螨和啮齿动物体内分离得到 100 多株恙虫病东方体,但各株之间抗原性有较大的差异,交叉保护作用弱,导致疫苗的研发和免疫学诊断试剂的研发面临较大的困难。

2 恙虫病的实验室诊断

由于恙虫病的临床症状不典型,且血常规、尿常规和生化检测指标无异常或特异性异常,极易造成误诊和漏诊。世界卫生组织指出,恙虫病为目前最易漏诊的传染性疾病之一^[22],因此精确和快速的实验室诊断对于恙虫病的确诊和治疗具有非常重要的意义。恙虫病的实验室诊断包括病原体的分离培养、血清学检测和分子生物学检测 3 个方面^[22]。实验室最为常用的是血清学检测和分子生物学检测,其中分子生物学在临床症状(发热)出现后的 10 d 内较为敏感,血清学检测用于临床症状(发热)出现 10 d 后的检测。

2.1 血清学检测 目前检测恙虫病血清学方法主要有外斐氏试验、间接免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验和胶体金法。外斐氏试验是利用与恙虫病东方体具有共同抗原的变形杆菌 OX_K 作为抗原所进行的凝集试验。外斐氏试验简单,易操作,但检测灵敏度和特异性较低^[23]。

间接免疫荧光试验是恙虫病血清学诊断的金

标准,其通过使用固定在玻片上的恙虫病东方体感染的细胞作为抗原,检测血清中 IgM 和 IgG 抗体滴度。检测双份血清时,康复期血清较急性期血清 IgG 抗体滴度升高 4 倍及以上或发生血清阳转,可诊断为恙虫病东方体感染。检测单份血清时,血清 IgM 抗体滴度 > 1:32 或 IgG 抗体滴度 > 1:64 有诊断意义。虽然间接免疫荧光试验是诊断恙虫病的标准方法,但其也具有以下不足之处:①恙虫病东方体血清型别众多,且型别间仅有较弱的或无交叉反应,导致在临床检测中,使用一种恙虫病东方体血清型别感染的细胞作为抗原时,有漏检的可能。使用当地流行株作为抗原,有助于减少漏检。另外恙虫病东方体与其他立克次体间存在血清交叉反应,存在误检的可能。②间接免疫荧光试验操作相对繁琐、费时,结果的观测须要使用较昂贵荧光显微镜,同时观测结果须要有经验的人员进行解读,以上因素制约着间接免疫荧光试验的广泛使用。

酶联免疫吸附试验最初使用裂解的恙虫病东方体菌体或重组表达的单一 56 kDa TSA 作为包被抗原,检测血清 IgM 和 IgG 抗体滴度。由于同样存在恙虫病东方体多血清型别的原因,可造成漏检。为扩大抗原谱,近年来使用来源于恙虫病东方体多株的 56 kDa TSA 作为混合抗原或嵌合抗原进行酶联免疫吸附试验检测恙虫病东方体感染,获得很好的检测敏感度和特异性^[19, 24-25]。虽然酶联免疫吸附试验简单、易用、结果客观,但检测的阈值不易设定。由于各恙虫病流行区域的血清抗体的本底不同,各区域的检测阈值须重新设定。

胶体金免疫层析试验提供一种快速、简单的检测恙虫病东方体感染的血清学方法。恙虫病东方体多株的 56 kDa TSA 作为混合抗原或嵌合抗原用于检测临床血清中抗恙虫病东方体 IgM 和 IgG^[26-27],为增加检测灵敏度,21 kDa 也用作检测抗原^[26]。

2.2 分子生物学检测 核酸扩增技术提供一种灵敏、特异的恙虫病东方体感染检测方法。恙虫病东方体入侵机体后,感染焦痂处内皮细胞和血液中单核细胞,可采集焦痂、全血或血液白细胞层检测恙虫病东方体特异性核酸靶标。在检测灵敏度上,焦痂和血液白细胞层较全血高。目前常用的核酸靶标为 56 kDa TSA 基因、47 kDa 蛋白基因、16S rRNA 基因,热休克蛋白 *GroEL* 基因和多拷贝接合转移蛋白 *TraD* 基因。全血中恙虫病东方体数目少,与单拷贝的 47 kDa 蛋白基因相比(13 个拷贝/ml 血),使用多拷贝的 *TraD* 基因能够提供更

高的检测灵敏度^[14]。目前检测恙虫病东方体特异性核酸靶标的方法有 PCR/ 实时定量 PCR、环介导等温扩增技术^[28]和重组酶聚合酶扩增技术^[29]。相比需要昂贵仪器的 PCR/ 实时定量 PCR 检测技术, 环介导等温扩增技术和重组酶聚合酶扩增技术只需要简单的恒温控制设备, 并且检测时间短至 0.5 h 以内, 同时具有和实时定量 PCR 相似的检测灵敏度。

2.3 病原体分离培养 在有条件的实验室, 可以自临床标本分离培养恙虫病东方体。使用临床全血或血液白细胞层标本接种敏感动物、敏感细胞或鸡胚。常用的敏感动物为小鼠。将肝素抗凝血腹腔接种实验小鼠, 观察其生理变化, 通过姬姆萨染色和 PCR 方法检测小鼠体内恙虫病东方体。细胞分离培养常用的敏感细胞为 Vero、HeLa 和 L929 细胞, 将抗凝血接种至敏感细胞进行共培养。鸡胚分离培养将抗凝血接种至 7~9 日龄鸡胚的卵黄囊中进行生长和分离。

血清学检测是实验室诊断恙虫病东方体感染最常用的方法, 具有快速、简单等优点, 适合于疾病急性期后期的检测。但要考虑到本地地区的正常血清抗体本底, 设置好检测阈值。同时也要了解本地地区的恙虫病东方体血清型别, 所使用的抗原尽可能覆盖本地区所有血清型, 这须要对本地区的啮齿动物、恙螨和人群中流行的恙虫病东方体血清型别进行鉴定。分子生物学检测方法具有灵敏度和特异度高的优点, 适合早期急性期疾病的检测, 但在操作时要注意防止交叉污染。病原体分离培养过程复杂, 耗时长, 不适合在一般临床实验室进行。

3 展 望

近些年来, 免疫检测技术发展飞速, 能够更加特异、灵敏、简单快速地检测血清中抗体, 如均相化学发光技术。未来可以利用这些新技术开发恙虫病诊断试剂, 实现高效精确诊断。另外恙虫病临床症状不典型, 易与其他立克次体、钩端螺旋体等引起的感染相混淆, 同时考虑到多重感染的存在, 因此有必要开发多重检测方法能同时检测恙虫病和其他临床症状相似的传染病及多重感染。目前针对恙虫病东方体、斑疹伤寒立克次体、斑点热立克次体和钩端螺旋体的多重 PCR 方法已初步建立^[30-31], 但灵敏度和特异度有待提高。然而基于血清学的多重检测方法目前尚未建立, 今后可使用恙虫病东方体及其他病原特异性抗原, 通过斑点印迹和免疫层流技术建立多重检测技术

诊断恙虫病和其他临床症状相似的传染病。

【参考文献】

- [1] Luce-Fedrow A, Lehman ML, Kelly DJ, et al. A review of scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi* and related organisms): then, now, and tomorrow [J]. Trop Med Infect Dis, 2018, 3(1):8. DOI: 10.3390/tropicalmed3010008.
- [2] Weitzel T, Dittrich S, Lopez J, et al. Endemic scrub typhus in South America [J]. N Engl J Med, 2016, 375(10):954-961.
- [3] Jiang J, Richards AL. Scrub typhus: no longer restricted to the tsutsugamushi triangle [J]. Trop Med Infect Dis, 2018, 3(1):11. DOI: 10.3390/tropicalmed3010011.
- [4] Xin HL, Yu JX, Hu MG, et al. Evaluation of scrub typhus diagnosis in China: analysis of nationwide surveillance data from 2006 to 2016 [J]. Infect Dis Poverty, 2019, 8(1):59. DOI: 10.1186/s40249-019-0566-0.
- [5] Paris DH, Dumler JS. State of the art of diagnosis of rickettsial diseases: the use of blood specimens for diagnosis of scrub typhus, spotted fever group rickettsiosis, and murine typhus [J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(5):433-439.
- [6] Keller CA, Hauptmann M, Kolbaum J, et al. Dissemination of *Orientia tsutsugamushi* and inflammatory responses in a murine model of scrub typhus [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(8):e3064.
- [7] Moron CG, Popov VL, Feng HM, et al. Identification of the target cells of *Orientia tsutsugamushi* in human cases of scrub typhus [J]. Mod Pathol, 2001, 14(8):752-759.
- [8] Paris DH, Phetsouvanh R, Tanganuchitcharnchai A, et al. *Orientia tsutsugamushi* in human scrub typhus eschars shows tropism for dendritic cells and monocytes rather than endothelium [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(1):e1466.
- [9] Ogawa M, Hagiwara T, Kishimoto T, et al. Scrub typhus in Japan: epidemiology and clinical features of cases reported in 1998 [J]. Am J Trop Med Hyg, 2002, 67(2):162-165.
- [10] Choi YH, Kim SJ, Lee JY, et al. Scrub typhus: radiological and clinical findings [J]. Clin Radiol, 2000, 55(2):140-144.
- [11] Peter JV, Sudarsan TI, Prakash JA, et al. Severe scrub typhus infection: clinical features, diagnostic challenges and management [J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(3):244-250.
- [12] Trent B, Fisher J, Soong L. Scrub typhus pathogenesis: innate immune response and lung injury during *Orientia tsutsugamushi* infection [J]. Front Microbiol, 2019, 10:2065. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02065.
- [13] Batty EM, Chaemchuen S, Blacksell S, et al. Long-read whole genome sequencing and comparative analysis of six strains of the human pathogen *Orientia tsutsugamushi* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(6):e0006566.
- [14] Chao CC, Belinskaya T, Zhang Z, et al. Assessment of a sensitive qPCR assay targeting a multiple-copy gene to detect *Orientia tsutsugamushi* DNA [J]. Trop Med Infect Dis, 2019, 4(3). DOI: 10.3390/tropicalmed4030113.
- [15] Salje J. *Orientia tsutsugamushi*: a neglected but fascinating obligate intracellular bacterial pathogen [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(12):e1006657.
- [16] Tamura A, Ohashi N, Urakami H, et al. Analysis of polypeptide composition and antigenic components of *Rickettsia tsutsugamushi* by polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting [J]. Infect Immun, 1985, 48(3):671-675.
- [17] Lee JH, Cho NH, Kim SY, et al. Fibronectin facilitates the invasion of *Orientia tsutsugamushi* into host cells through interaction with a 56-kDa type-specific antigen [J]. J Infect Dis, 2018, 198(2):250-257.
- [18] Ohashi N, Nashimoto H, Ikeda H, et al. Diversity of immunodominant 56-kDa type-specific antigen (TSA) of *Rickettsia*

- 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)