

揭开非结核分枝杆菌的神秘面纱



胡必杰 教授

医师报讯（融媒体记者 裘佳）非结核分枝杆菌（NTM）与结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌同属于抗酸杆菌。近年来，随着感染病诊疗、防控能力的提升，在国际上尤其是发达国家，结核病的发病率越来越低，NTM 越来越被关注并提上重要位置。在 IDSC 第十届学术大会上，复旦大学附属中山医院感染病科主任、医院感染管理科主任胡必杰教授精心准备“非结核分枝杆菌感染”论坛，揭开 NTM 的面纱。

小到结节 大到肺损伤

NTM 在自然界分布很广，在自来水中非常常见，洗澡时吸入或漱口呛到水，都可能引起感染。既往在院内感染因水源污染、消毒不达标引起的 NTM 皮肤软组织感染暴发时有发生。

非结核分枝杆菌肺病（NTM-PD）发生率尚未有数据统计，胡教授表示，根据日常工作经验，在中国感染率可能高于肺曲霉菌病。NTM 通常致病率低，免疫功能较好的人群感染后可能偶尔有一些肺小结节，

过段时间可能就吸收了，免疫功能差的人如中老年女性、消瘦、睡眠不佳的人群感染后可能比较严重，最严重的可能出现肺损伤、呼吸衰竭等。研究显示，支气管扩张易有 NTM 感染，目前两者因果关系尚未明确。

随着分子诊断技术的广泛应用，目前发现 NTM 在自然界中约有 200 种，能引起人类感染的通常只有十几种，我国最常见的为胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌。

2017 年英国胸科学会发布了“NTM-PD 治疗指南”。2020 年，美国胸科学会、欧洲呼吸学会、欧洲临床微生物与感染病学会、美国感染病学会等 4 个学会联合发布“NTM-PD 的治疗：ATS/ERS/ESCMID/IDSA 官方临床实践指南”，让 NTM-PD 的治疗更加科学，希望以此改善 NTM-PD 到治疗结局。之后全球不少国家发表了针对非结核分枝杆菌病的诊疗指南

或专家共识，包括 2020 年中华医学会结核病学分会发布我国“非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南”。

“对于肺部结节病灶，大家首先想到的是癌性结节，其实有不少结节是感染性结节，可以是真菌或 NTM 感染引起。”胡教授说，“我们医院已经有好几例微生物检验和病理活检证实的 NTM 感染病例，今年第 34 届欧洲临床微生物与感染病年会上，我们

团队报告了两例成人单个结节的 NTM 感染病例。”胡教授表示，肺部 NTM 感染影像学表现多样化，包括结节、空洞、支气管扩张、纤维病灶等，需要做好鉴别诊断。欧洲临床微生物感染病年会上有专家提出，在现代社会中，NTM 感染是引起肺损伤的一个重要原因。

NTM-PD 治疗困难，表现为疗程长、需要联合用药（通常需 3~5 种药）、

治愈率低（约 70%）、复发率高，相当部分药物可能显示毒副反应。如何和权衡利弊，恰当治疗，减少 NTM 感染导致的肺毁损，是亟待关注的重要议题。



扫一扫
关联阅读全文

噬菌体：开启下呼吸道感染和微生态的钥匙



解立新 教授

医师报讯（融媒体记者 裘佳）解放军总医院呼吸与危重症医学部主任解立新教授表示，近年来，噬菌体相关临床研究增多。2016 年起有多个噬菌体鸡尾酒制剂、基因编辑的噬菌体制剂的临床试验正在进行中，主要包括噬菌体治疗移植相关感染（30%）、肺部感染（17%）、骨关节感染（9%）等。

我国近 5 年内报道的噬菌体治疗临床研究主要集中在新冠合并鲍曼肺部感染、肾移植术后尿路感染、肺部感染、伤口创面感染、吸入性肺炎、囊性纤维化等领域。目前噬菌体治疗主要应用在器官移植相关感染。截至 2023 年 2 月，噬菌体治疗器官移植后感染及移植前耐药菌感染清除的治疗共 19 例病例报告。2017 年以来

的 5 年，共 15 篇文章报道了噬菌体治疗肺部感染案例，包括了 35 例患者。

解教授介绍，噬菌体鸡尾酒疗法，即使用多种不同抗菌谱的噬菌体制成混合制剂，可以扩展抗菌谱，应对较为复杂的细菌感染环境并减少细菌的噬菌体抗性，已成为目前噬菌体疗法的主要发展方向之一。噬菌体和抗生素具有不同的杀菌抑菌机制，研究表明，二者联合使用可产生协同效应，恢复耐药菌对抗生素的敏感度，提高对耐药菌的杀伤效果，成为当前噬菌体疗法的研究和应用热点。

工程 / “智造”噬菌体是未来噬菌体治疗方向。近年来得益于宏基因组测序技术和机器学习技术，生物信息技术快速发展，工程 / “智造”噬菌

体快速发展和应用。常用的基因改造方法：随机诱变、经典同源重组、电转化 DNA 的噬菌体重组、噬菌体重启等。美国匹兹堡大学和美国科罗拉多大学的研究团队首次成功使用经过工程改造的噬菌体治疗分枝杆菌引发的难治性肺部感染，从而为患有囊性纤维化症的年轻患者接受挽救生命的肺移植手术扫清了障碍。噬菌体与人体的相互作用复杂，需要明确的药代动力学和药效学研究。



扫一扫
关联阅读全文

肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶“变脸”

▲复旦大学附属华山医院抗生素研究所 胡付品

病例简介

主诉 女性，52 岁，因发烧 10 d 伴意识障碍 4 d 于华山医院就诊。

既往史 自身免疫性脑炎和尿路感染病史。

入院检查 身体状态欠佳，呼吸 20 次 / min，脉搏 103 次 / min，体温 38.11 ℃，血氧饱和度 95%，血压 136/93 mmHg。胸部 CT 示双肺炎症，予以气管插管。实验室检查结果：白细胞计数升高为 $14.20 \times 10^9/L$ ；中性粒细胞绝对值为 $13.83 \times 10^9/L$ ，占白细胞 97.3%。对分离自患者痰液细菌 DNA 测序发现，产 KPC-2 型碳青霉烯酶菌株。

诊疗经过 抗感染治疗过程：多黏菌素 B 联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠治疗 8 d 后，抗菌药物联合资料方案更改为替加环素联合磷霉素治疗 2 d，再次替换为头孢他啶 - 阿维巴坦复合制剂治疗 21 d。停用头孢他啶 - 阿维巴坦并采用磷霉素单药治疗 3 d，患者体温再次升高。进一步实验室检查示，白细胞计数为 $10.46 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值为 $8.63 \times 10^9/L$



胡付品 副所长

（占白细胞 82.4%）。再次从患者痰液中分离到碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌。对细菌 DNA 重新测序结果显示，编码碳青霉烯酶之一的 KPC-2 基因型已经在体内通过 7 个氨基酸串联重复（262V-268N dup）和 D179Y 突变，从 bla_{KPC-2} 进化为 bla_{KPC-76}，推测为导致治疗失败的原因。

抗微生物药物敏感性试验结果显示，肺炎克雷伯菌最初对头孢他啶 - 阿维巴坦和氨曲南 - 阿维巴坦复合制剂均敏感；3 周后，药敏谱已转变为产新德里金属 β 内酰胺酶肺炎克雷伯菌的特征，但对氨曲南 - 阿维巴坦复合制剂敏感。该患者随后接受头孢他啶 - 阿维巴坦联合阿米卡星治疗，后改用替加环素联合美罗培南治疗。患者症状得到改善，生命体征稳定，随后转移至康复机构接受进一步治疗。

病例分析

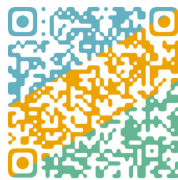
肺炎克雷伯菌治疗面临新挑战

碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌是目前全球公共卫生的重大威胁。由于该耐药菌株往往对临床常用抗菌药物全部耐药，使临床抗感染治疗面临无药可用的困境，感染患者病死率高。

中国细菌耐药监测网（CHINET）历年监测结果显示，肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率从 2005 年的 3% 快速升至 2021 年的 20% 以上。新型 β 内酰胺类抗生素 / 酶抑制剂复合制剂是治疗产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌所致感染的可选治疗

药物之一，但肺炎克雷伯菌可在治疗过程中发生突变而导致治疗失败，是近年来临床面临的新挑战。

新的抗生素复合制剂可被视为治疗携带 KPC 碳青霉烯酶新基因亚型菌株所致感染的补救治疗方案，尽管这些药物在许多国家尚未获批上市用于临床。



扫一扫
关联阅读全文



感染病学专栏(83)

主办：中国医药教育协会感染疾病专业委员会
协办：解放军呼吸病研究所

主 编：俞云松 刘又宁
执行主编：
陈佰义 陈良安 管向东
胡必杰 黄晓军 邱海波
王明贵 吴德沛 徐英春
本期轮值主编：陈 衍
编 委：
解立新 杜小幸 符一骐
李 曦 刘紫锰 皮博睿
王 睿 许红阳 阎 雪
杨 震 苑 鑫 张 鑫
朱迎钢