

艾滋病合并播散性非结核分枝杆菌病 诊治现状及研究进展

胡静静^{1,2}, 沈银忠², 刘莉², 卢洪洲³

[1. 中国医科大学绍兴医院, 浙江 绍兴 312000; 2. 复旦大学附属公共卫生临床中心, 上海 201508;
3. 南方科技大学第二附属医院(深圳市第三人民医院), 广东 深圳 518000]

[摘要] 非结核分枝杆菌(*non-tuberculous mycobacteria*, NTM)作为一种机会性致病菌,一般很少在免疫功能正常的人群中引起疾病,除非宿主免疫防御功能受损。获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者由于体内人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)破坏CD4⁺T淋巴细胞,使得机体免疫功能严重缺陷,当患者感染NTM时,NTM很可能定植,并最终导致患者出现播散性NTM病(disseminated non-tuberculous mycobacterial disease, DNTM)。近年来,全球结核病患者数量呈下降趋势,然而随着AIDS流行、免疫抑制人群数量增加以及实验室NTM检测技术不断进步等因素,AIDS合并NTM的患者数呈上升趋势。与结核病相比,我国公共卫生管理系统未将NTM感染纳入上报系统,而且以往临床重视程度不足,因此系统研究也较少。国内一些地区AIDS合并DNTM患者的5年病死率已高达26.7%,该病极大威胁着患者的生命健康,并消耗了大量医疗资源。我国在NTM的鉴别诊断、治疗、高病死率等方面,面临巨大挑战。因此,迫切需要加强临床对DNTM的临床认知,提升疾病防控及应对能力。

关键词: 人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征; 播散性非结核分枝杆菌病; 诊断; 预后

中图分类号: R512.91 **文献标志码:** C **文章编号:** 1671-2870(2023)04-0402-05

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.04.012

Current status and research progress of diagnosis and treatment of AIDS with disseminated non-tuberculous mycobacterial disease

HU Jingjing^{1,2}, SHEN Yinzong², LIU Li², LU Hongzhou³

1. Shaoxing Central Hospital, China Medical University, Zhejiang Shaoxing 312000, China; 2. Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China; 3. Shenzhen Third People's Hospital, the Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518000, China

[Abstract] *Non-tuberculous mycobacteria* (NTM), an opportunistic pathogen, generally rarely causes disease in immunocompetent populations unless host immune defenses are compromised. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients have a severe deficiency in immune function due to the destruction of CD4⁺ T lymphocytes by human immunodeficiency virus (HIV) in the body. When patients are infected with NTM, NTM is likely to colonize and eventually lead to disseminated NTM disease (DNTM). In recent years, the number of tuberculosis patients worldwide has been on a downward trend. However, the number of AIDS patients with NTM is on the rise with the AIDS epidemic, the increase in the number of immunosuppressed people, and the continuous advances in laboratory techniques for NTM testing. Compared with tuberculosis, our public health administration system has not incorporated NTM infection into the reporting system, and the previous clinical attention was insufficient, so the systematic studies are limited. The 5-year case fatality rate of AIDS patients with DNTM in some areas of China was as high as 26.7%. The disease is a great threat to patients' life and health, and consumes a lot of medical resources. At present, China still faces great challenges in differential diagnosis, treatment, and high fatality rate of NTM. Therefore, it is urgent to strengthen the clinical knowledge of DNTM and improve disease prevention and control as well as clinical response capabilities. In this study, the recent research progress of DNTM was reviewed to provide a reference and basis for clinicians to diagnose and treat AIDS with DNTM.

基金项目: 上海市感染性疾病(艾滋病)临床医学研究中心(20MC1920100); 艾滋病合并结核病患者中抗病毒治疗方案的优化(SHDC2020CR4005)

通信作者: 卢洪洲 E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn; 刘莉 E-mail: liuli@shphc.org.cn

Key words: Human immunodeficiency virus/Acquired immune deficiency syndrome; Disseminated nontuberculous mycobacteria; Diagnosis; Prognosis

非结核分枝杆菌(*non-tuberculous mycobacteria*, NTM)是一类超过 190 种菌种的分枝杆菌统称。NTM 在水源、土壤、气溶胶等中普遍存在,所以也被称为环境分枝杆菌。NTM 感染已被定义为艾滋病机会性感染^[1],1982 年,美国报道了全球首例获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)合并播散性 NTM 病(disseminated non-tuberculous mycobacterial disease, DNTM),随后 5 年,5.5% 的 AIDS 患者被诊断合并 DNTM,其中 95% 的 NTM 鉴定结果为鸟分枝杆菌复合群(*mycobacterium avium complex*, MAC)^[2]。此后,随着人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的流行,美国 AIDS 合并 DNTM 的发病率呈上升趋势。1996 年发达国家的 AIDS 患者中合并播散性 MAC 病的比例达到 10.5%~21.6%,而非洲地区仅为 2.4%~2.6%^[3]。发达地区与发展中及低下地区之间存在显著差异。这种差异可能是由于地区之间播散性 NTM (disseminated non-tuberculous mycobacteria, DNTM)诊断技术水平不同所导致,提示在结核病高流行的低收入国家,AIDS 合并 DNTM 患者的诊断仍具有挑战性。目前,国内 Xu 等^[4]发表的一项报告显示,在中国疑似结核病患者中 NTM 感染率从 2004–2009 年的 1.6% 上升至 2012–2017 年的 3.13%。然而,国内尚未有 AIDS 人群中 DNTM 的大样本流行病学调查报告。最近,上海市公共卫生临床中心研究人员报道了 AIDS 合并 DNTM 患者 5 年病死率已高达 26.7%,提示临床医师需密切关注 DNTM 的诊治。

1 AIDS 合并 DNTM 的流行影响因素

AIDS 合并 DNTM 的流行影响因素,主要与接受抗反转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)、AIDS 患者易感 DNTM 及 NTM 菌种毒力等因素相关。

1.1 与 AIDS 患者接受 ART 相关

临床未引入 ART 之前,高达 43% 的 AIDS 患者合并 DNTM(血液或肠系膜淋巴结培养 NTM 阳性)^[5],其中最常见菌种为 MAC,几乎占 DNTM 的 86%。引入 ART 之后,AIDS 患者中播散性 MAC 的发病率从 1992 年的 65.3% 显著下降到 2015 年的 2.0%^[6],但发达国家的发病率仍较发展中国家高^[7],这可能与发展中国家及不发达国家的菌株检出及鉴定能力还不足相关。

1.2 AIDS 患者易感 DNTM

儿童时期,至少有 7 种常染色体突变(*IL12B*、*IL12RB1*、*ISG15*、*IFNGR1*、*IFNGR2*、*STAT1*、*IRF8*)和 2 种 X 连锁突变(*IKBK* 和 *CYBB*)被报道对 DNTM 具有易感性,而在童年晚期及成年期,*GATA2* 缺陷也可引起播散性感染。上述任何一个基因缺陷都可能降低人体对分枝杆菌感染的防御能力,导致 DNTM^[8]。有研究表明,AIDS 患者的播散性 MAC 遗

传易感性与 HLA II 类基因(*DRB1* 和 *DQB1*)多态性相关,包括附属基因 *DMA* 和 *DMB*,具体为 *DRB1*1501* 和 *DRB1*0701*^[9]。此外,DNTM 通常发生在免疫抑制晚期,尤其是患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 50 个/μL 时^[10],尽管在播散性感染进展中,CD4⁺T 淋巴细胞应答明显,但其细胞功能存在障碍,且其数量很少,不足以抵御 NTM 的持续感染。

1.3 菌种毒力

有研究发现,来自血液中的 MAC 与来自肺 MAC 具有不同的毒力^[11],MAC 比胞内分枝杆菌具有更强的细胞侵袭能力^[12]。在致病分枝杆菌中,菌种的毒力因子位于染色体位点上的 VII 型分泌系统,在分枝杆菌中也被称为 6-kDa 早期分泌抗原靶点(ESAT-6)分泌系统(ESX 系统)。迄今为止,已有 5 个 ESX 系统被深入研究,即 ESX-1 到 ESX-5,最近还发现了编码在质粒上的 ESX 系统,命名为 ESX-P^[13]。这些系统可促进细菌在细胞内存活及增强细菌毒力,在细菌适应性及传播中起着重要作用。

2 AIDS 合并 DNTM 的诊断

2007 年美国胸科学会和美国传染病学会发布的关于 NTM 的诊断、治疗和预防的治疗指南指出,在识别 NTM 疑似病例时,应遵循以下标准,即必须具有微生物检测及菌种鉴定结果、临床症状证据、影像学表现,同时需排除结核和真菌感染等其他感染性疾病^[14]。AIDS 合并 NTM 病患者由于存在免疫缺陷,与单纯 NTM 感染患者在诊断等方面均存在差异。2019 年,复旦大学附属公共卫生临床中心发表了《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》^[15]。2020 年,我国《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南》颁布^[16],该指南为规范 AIDS 合并 DNTM 患者的诊断和治疗提供了参考。

2.1 临床症状

AIDS 合并 DNTM 患者的临床表现不一,典型症状是发热、盗汗和进行性体质量下降,可能伴有贫血、肝脾肿大、全身表浅或深部淋巴结肿大、腹痛腹泻、消化不良等。多数患者在累及肺部的同时,伴随其他多器官组织的受累,如淋巴结、皮肤软组织、肝脾等。但 DNTM 患者的肺及肺外影像学不具有诊断意义的特征性表现^[17]。

2.2 诊断

实验室检查并不能区分定植菌与致病菌,DNTM 的确诊还需结合患者临床表现及组织器官是否受累,同时具备血和(或)脑脊液、骨髓、胸腔积液、腹腔淋巴结穿刺组织等标本 NTM 培养阳性,并应明确菌种分型。确诊播散性皮肤感染的最佳手段是皮肤活检。

2.3 微生物检测及菌种鉴定

由于 NTM 与结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)、不同 NTM 菌种的治疗方案都存在较大差异,故快速区分 MTB 与 NTM,并明确 NTM 菌种,是诊断 DNTM 并开展

有效治疗的关键。传统生化检测方法虽经济但耗时,其他方法有免疫学鉴定法、PCR-核酸序列检测法、荧光定量PCR (qPCR)技术等分子生物学鉴定法。新型检测方法大大缩短了临床确诊DNTM的时间。

MTB在生长过程中可分泌特异性蛋白(MPB64),分枝杆菌抗原64(MPT-64)检测阴性表明检测标本中不存在MTB,免疫层析法可初步确立病原体为NTM。目前,一种“SD BIOLINE TB Ag MPT 64 Rapid”试剂盒在30 min内可获取检测结果,在印度、韩国等一些地区已常规使用^[18]。国内则常采用MPB64免疫胶体金法。

高效液相色谱分析法对分枝杆菌中的一种特殊细胞壁脂肪酸进行分析,对10种NTM的菌种识别率为95%^[19]。该方法通过将标本做出的高效液相色谱图与标准分枝杆菌菌种的图谱相匹配,简便快捷、重复性好,但不能鉴别不符合标准图谱的NTM,该方法已在美国普及应用,而在国内尚未广泛应用。

基质辅助激光解析电离化/飞行时间质谱法通过分析不同类型分枝杆菌的特征性蛋白谱来识别微生物,并可直接从分枝杆菌生长指示管培养液中准确快速地鉴定分枝杆菌,特异度为98.6%,结果呈现仅需1~2 h,具备高成本效益^[20]。然而,由于仪器的精密与可及性,限制了该技术在发展中国家的常规使用。

基于同源基因或序列的差别的PCR测序技术方法,已成为鉴定分枝杆菌菌型的金标准^[21]。Sharma等^[22]基于MAC和MTB的过氧化氢酶编码基因序列的差异设计的双链PCR,可快速鉴别HIV患者播散性MAC与MTB感染。然而,PCR扩增与全基因组测序成本较高,且对临床实验室人员有一定要求,在临床上推广尚存在难度。

基因探针法虽然快速准确,但在检测过程中存在标本被污染的风险,且需要特殊的基础设施和训练有素的实验室人员,费用昂贵,在资源有限的地区中不提倡使用。

线性探针杂交法包括初步对目的基因进行PCR扩增,接着使用特异性探针与扩增产物杂交,最终结果可准确区分NTM菌种,同时还能检测菌种对氨基糖苷和大环内酯类药物的耐药性^[23],指导临床医师选择最佳NTM治疗方案。目前主要有INNO Li PA试剂盒、Geno Type Mycobacterium CM/AS试剂盒和Speed-Oligo Mycobacteria试剂盒3种商业探针可供选择,其优点是菌种鉴定准确率高、速度快、技术要求低,但尚未广泛开展。

3 AIDS合并DNTM的治疗

尽管针对AIDS合并DNTM的治疗已有上述完善的国外治疗指南及国内的专家共识,但目前由于NTM确诊困难,大多数患者的治疗方案仍采用经验性用药。根据最新美国卫生与公众服务部指南,明确诊断为DNTM的AIDS患者,应尽快开始ART,以降低合并其他机会性感染的风险,提升患者免疫水平,改善其对NTM治疗的反应^[24]。患者治

疗疗程完成后,仍需执行二级预防,至CD4⁺T淋巴细胞计数超过100个/ μ L并持续6个月。

3.1 主要治疗

AIDS患者抗NTM治疗方案的选择因NTM菌种而异,同时要避免抗病毒药物与抗NTM药物之间的相互作用、配伍禁忌。标准方案包括大环内酯类(阿奇霉素或克拉霉素)、利福霉素类(利福平或利福布汀)、乙胺丁醇、氟喹诺酮类和氨基糖苷类等药物的联合。对于疗效不佳者,可能存在菌种耐药,需进行药敏试验。由于DNTM患者更易发生免疫重建炎症综合征,临床上建议抗NTM治疗至少2~4周后开始抗反转录病毒治疗。

3.2 辅助治疗

除了抗病原体治疗,近年宿主导向治疗(host-directed therapies, HDT)与噬菌体等新的治疗方法在改善病原体治疗结局方面具有巨大的研究潜力。

3.2.1 HDT

目前正在研究的HDT治疗MAC疾病的药物以及潜在的靶向宿主通路有雷帕霉素靶蛋白抑制剂、抗PD-1(programmed cell death protein-1)/PD-L1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)抗体、血红素加氧酶抑制、干扰素 γ 治疗、抗肿瘤坏死因子抗体、非类固醇抗炎药和皮质类固醇、他汀类药物、二甲双胍、Clavanin-MO(一种抗菌肽)、甲硫咪唑、泊洛沙姆CRL-1072、皮考琳酸^[25]等。这些药物或抗体尚未被直接用于MAC的研究,但前期体外试验结果已显示其出未来的研究前景。与传统抗生素相比,HDT不仅对分枝杆菌感染有效,而且不易诱导分枝杆菌的耐药,并可与抗生素发挥协同治疗作用^[26]。然而,这些新的治疗方法对DNTM的效果仍需进一步确定。值得注意的是,Liu等^[27]发表的个案报告显示,1例难治性AIDS合并DNTM患者在使用PD-1抑制剂后,体内T淋巴细胞反应增强,MAC病原体被清除。

3.2.2 噬菌体治疗

Debrick等^[28]报告了1例患有播散性脓肿分枝杆菌感染(肺及皮肤)的肺移植患者,尽管用了所有的治疗方法,却未能阻止感染,随后患者接受噬菌体“鸡尾酒疗法”,最终清除感染且没有发现不良反应。另有研究发现,在HIV阴性NTM患者中,对200例患者的分离株进行噬菌体敏感性筛查,随后将筛选出的噬菌体通过静脉、雾化给药或2条途径同时给药,共治疗20例患者,所有患者均未出现不良反应,11例患者获得良好的临床或微生物学应答(血清中出现中和抗体)^[29]。

4 AIDS合并DNTM患者的预后

目前关于AIDS合并DNTM患者确切的预后信息还很缺乏,其预后可能取决于NTM菌血症发生情况、治疗方案和ART启动的时间等因素^[30]。值得注意的是,一项对抗NTM药物安全性及有效性的多中心临床研究显示,与分别采用克拉霉素+乙胺丁醇(HR=0.44,95%CI为0.23~0.83)、

克拉霉素+利福布汀(HR=0.49, 95%CI为0.26~0.92)相比,三药联合(克拉霉素+乙胺丁醇+利福布汀)的受试者生存率更高^[31]。美国的数据显示,尽管 AIDS 患者已获得有效的 ART,但在诊断 DNTM 感染后 5 年内其标化死亡率分别为 69%、58%、27%、5.9% 和 6.8%^[6]。本中心纳入 379 例 AIDS 患者,开展一项随访 9 年的回顾性队列研究,结果发现 AIDS 合并 DNTM 患者的病死率高达 26.7%,高龄(HR=1.05, 95%CI 为 1.02~1.08, $P<0.01$)、合并症(HR=2.38, 95%CI 为 1.14~4.96, $P<0.05$)是该人群的预后独立影响因素。患者在抗 NTM 治疗前,尽早启动 ART 对预后的生存时间更有益(HR=0.46, 95%CI 为 0.25~0.84, $P<0.05$)^[32]。吴跃等^[32]报告 AIDS 合并 DNTM 患者的病死率高达 26.7% (8/30),然而该研究病例数仅为 30 例,仍需要进一步开展基于大样本数据的研究。上述发现应引起临床医师对 DNTM 的重视, AIDS 患者需做好合并症管理、接受规范 ART 及抗 NTM 治疗,并且需要保持规范的长期随访。

5 小结

综上所述,近年来 AIDS 合并 DNTM 患者数量不断增长,高病死率提示,对 NTM 快速诊断并准确进行菌种鉴定对临床治疗至关重要。新型分子生物学技术的发展和 HDTs 及噬菌体治疗的探索正展现出独特优势。Larsen 等^[34]在小鼠模型中,验证了一种重组融合蛋白(ID91)与 GLA-SE (葡萄糖吡喃糖脂佐剂)结合的亚单位疫苗对 MAC 的抵抗作用。因此,NTM 疫苗领域的研究也是未来研究的重点。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

胡静静负责撰写文章,沈银忠负责基金支持,刘莉负责审阅文章,卢洪洲负责指导及审阅文章。

[参考文献]

- [1] JONES D, HAVLIR D V. Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient[J]. Clin Chest Med, 2002, 23 (3):665-674.
- [2] HORSBURGH C R Jr, SELIK R M. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)[J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 139(1):4-7.
- [3] FORDHAM VON R C, ARBEIT R D, TOSTESON A N, et al. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. International MAC Study Group[J]. AIDS, 1996, 10(9):1025-1032.
- [4] XU D, HAN C, WANG M S, et al. Increasing prevalence of non-tuberculous mycobacterial infection from 2004-2009 to 2012-2017: a laboratory-based[J]. J Infect, 2018, 76(4):422-424.
- [5] RISTOLA M A, VON REYN C F, ARBEIT R D, 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.
- [6] COLLINS L F, CLEMENT M E, STOUT J E. Incidence, long-term outcomes, and healthcare utilization of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and disseminated mycobacterium avium complex from 1992-2015[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(3):x120.
- [7] TO K, CAO R, YEGIAZARYAN A, et al. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus[J]. J Clin Med, 2020, 9(8):2541.
- [8] WU U I, HOLLAND S M. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(8):968-980.
- [9] 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.
- [10] SANGARI F J, GOODMAN J, PETROFSKY M, et al. *Mycobacterium avium* invades the intestinal mucosa primarily by interacting with enterocytes[J]. Infect Immun, 2001, 69(3):1515-1520.
- [11] UCHIYA K, TAKAHASHI H, YAGI T, et al. Comparative genome analysis of *Mycobacterium avium* revealed genetic diversity in strains that cause pulmonary and disseminated disease[J]. PLoS One, 2013, 8(8):e71831.
- [12] MCGARVEY J A, BERMUDEZ L E. Phenotypic and genomic analyses of the *Mycobacterium avium* complex reveal differences in gastrointestinal invasion and genomic composition[J]. Infect Immun, 2001, 69(12):7242-7249.
- [13] JOHANSEN M D, HERRMANN J L, KREMER L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(7):392-407.
- [14] GRIFFITH D E, AKSAMIT T, BROWN-ELLIOTT B A, 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.
- [15] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 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[J]. 传染病信息, 2019, 32(6):481-489.

- AIDS Professional Group, Society of Tropical Disease and Parasitology of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of HIV/AIDS patients combined with nontuberculous mycobacteria infection[J]. Infect Dis Inform,2019,32(6):481-489.
- [16] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):918-946.
- Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial disease (2020 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis,2020,43(11):918-946.
- [17] 缪青,王美霞,潘珏,等. 基于CT综合评分系统的非结核分枝杆菌肺病的影像学特征及影响因素[J]. 中国临床医学,2022,29(3):409-414.
- MIAO Q,WANG MX,PAN Y ,et al.Composite CT score-based assessment for comparative analysis of radiological feature and clinical factor in pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease[J]. Chin J Clin Res, 2022, 29(3): 409-414.
- [18] KANADE S, NATARAJ G, SURYAWANSHI R, et al. Utility of MPT 64 antigen detection assay for rapid characterization of mycobacteria in a resource constrained setting[J]. Indian J Tuberc,2012,59(2):92-96.
- [19] SEBASTIAN G, NAGARAJA SB, VISHWANATHA T, et al. Non - tuberculosis mycobacterium speciation using HPLC under Revised National TB Control Programme (RNTCP) in India[J]. J Appl Microbiol,2018,124(1):267-273.
- [20] GENÇ G E, DEMİR M, YAMAN G, et al. Evaluation of MALDI-TOF MS for identification of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens in mycobacteria growth indicator tube medium[J]. New Microbiol,2018,41(3):214-219.
- [21] SOMOSKOVI A, SALFINGER M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification[J]. Clin Lab Med,2014,34(2):271-295.
- [22] SHARMA S, LATAWA R, WANCHU A, et al. Differential diagnosis of disseminated *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV patients using duplex PCR[J]. Future Microbiol,2021,16(3):159-173.
- [23] HUH H J, KIM SY, SHIM H J, et al. GenoType NTM-DR performance evaluation for identification of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* and determination of clarithromycin and amikacin resistance [J]. J Clin Microbiol,2019,57(8):e00516-e00519.
- [24] KAPLAN J E, BENSON C, HOLMES K K, 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.
- [25] CRILLY N P, AYEYEH S K, KARAKOUSIS P C. The new frontier of host - directed therapies for *Mycobacterium avium* complex[J]. Front Immunol,2021,11:623119.
- [26] KILINÇ G, SARIS A, OTTENHOFF T H M, et al. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections[J]. Immunol Rev,2021,301(1):62-83.
- [27] LIU L, SONG Z, XUN J, et al. PD-1 inhibitor for disseminated *Mycobacterium avium* infection in a person with HIV[J]. Open Forum Infect Dis,2022,10(1):ofac700.
- [28] DEDRICK R M, GUERRERO - BUSTAMANTE C A, GARLENA R A, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*[J]. Nat Med, 2019, 25(5): 730-733.
- [29] DEDRICK R M, SMITH B E, CRISTINZIANO M, et al. Phage therapy of *Mycobacterium* infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant *Mycobacterial* disease[J]. Clin Infect Dis,2023,76(1):103-112.
- [30] 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]. PLoS One,2016,11(3):e0151682.
- [31] BENSON C A, WILLIAMS P L, CURRIER J S, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2003,37(9):1234-1243.
- [32] HU J, GU L, SHAO Y, et al. Long-term case-fatality rate of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV[J]. Infect Dis Poverty, 2022,11(1):16.
- [33] 吴跃,邓西子,胡凤玉,等. AIDS合并播散性非结核分枝杆菌病的临床特征与死亡危险因素分析[J]. 中国艾滋病性病,2017,23(11):999-1001,1005.
- WU Y, DENG X Z, HU F Y, et al. Clinical characteristics and death risk factors of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in AIDS patients[J]. Chin J AIDS & STD,2017,23(11):999-1001,1005.
- [34] LARSEN S E, REESE V A, PECOR T, et al. Subunit vaccine protects against a clinical isolate of *Mycobacterium avium* in wild type and immunocompromised mouse models[J]. Sci Rep,2021,11(1):9040.

(收稿日期:2022-04-01)

(本文编辑:张宁)