

ICS 11.020

C 05

# 团体标准

T/CHATA 001—2020

---

## 非结核分枝杆菌病诊断

Diagnosis for nontuberculous mycobacterium diseases

2020-07-07 发布

2020-07-07 实施

---

中国防痨协会发布

## 目 次

前 言.....	2
1 范围.....	3
2 规范性引用文件.....	3
3 术语和定义.....	3
4 诊断依据.....	3
4.1 流行病学特点.....	3
4.2 临床表现.....	4
4.3 胸部影像学表现.....	5
4.4 实验室病原学检查.....	5
4.5 病理学检查.....	6
4.6 支气管镜检查.....	6
4.7 细菌学诊断依据.....	6
5 诊断原则.....	6
6 诊断.....	7
6.1 疑似病例.....	7
6.2 确诊病例.....	7
7 鉴别诊断.....	7
附录 A（资料性附录） 实验室分离的常见非结核分枝杆菌种类.....	9
附录 B（规范性附录）病原学检查.....	10
附录 C（资料性附录）非结核分枝杆菌病病理学检查.....	14
附录 D（资料性附录）非结核分枝杆菌病鉴别诊断.....	16
参考文献.....	19

## 前言

本标准按照GB/T1.1—2009给出的规则起草。

本标准起草单位：同济大学附属上海市肺科医院、首都医科大学附属北京胸科医院、广州市胸科医院、中国疾病预防控制中心、上海市疾病预防控制中心、江苏省疾病预防控制中心、浙江大学附属第一医院、福建省福州肺科医院、河南省疾病预防控制中心、复旦大学附属公共卫生临床中心。

本标准主要起草人：沙巍、肖和平、初乃惠、谭守勇、赵雁林、谭耀驹、顾瑾、余方友、徐金富、沈鑫、徐凯进、张国龙、陆伟、竺丽梅、李昕洁、陈品儒、陈晓红、段鸿飞、黄海荣、吕平欣、史景云、武春燕、车南颖、孙勤、席秀红、聂文娟。

## 非结核分枝杆菌病诊断

### 1 范围

本标准规定了非结核分枝杆菌病的诊断依据、诊断原则、诊断和鉴别诊断。

本标准适用于疾病预防控制机构和医疗卫生机构人员对非结核分枝杆菌病的诊断。

### 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

WS 288—2017 肺结核诊断标准

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

**非结核分枝杆菌 nontuberculous mycobacteria**

分枝杆菌属内除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外的其他分枝杆菌。

#### 3.2

**慢生长非结核分枝杆菌 slowly growing nontuberculous mycobacteria**

在固体培养基上培养时间 $>7d$ ,肉眼可见菌落生长的非结核分枝杆菌。

#### 3.3

**快生长非结核分枝杆菌 rapidly growing nontuberculous mycobacteria**

在固体培养基上培养时间 $\leq 7d$ ,肉眼可见菌落生长的非结核分枝杆菌。

#### 3.4

**非结核分枝杆菌病 nontuberculous mycobacterial diseases**

机体感染非结核分枝杆菌后出现相应的临床症状、体征和影像学表现,具有病原学和/或病理学证据。

### 4 诊断依据

#### 4.1 流行病学特点

非结核分枝杆菌广泛存在于自然环境中，如水、土壤、灰尘等，大部分为腐物寄生菌（实验室分离的常见非结核分枝杆菌种类参见附录A），仅少部分对人体致病。目前缺乏非结核分枝杆菌由动物传播给人或者人与人之间传播的充分证据。

原发或者继发性免疫缺陷患者如人类免疫缺陷病毒感染患者、器官移植患者等是非结核分枝杆菌病的易感人群。免疫正常的非结核分枝杆菌肺病患者多继发于结构性肺部疾病，如支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等。皮肤、软组织的非结核分枝杆菌病患者可有外伤史。医源性感染患者通常有手术、注射、针灸史。

## **4.2 临床表现**

### **4.2.1 非结核分枝杆菌肺病**

#### **4.2.1.1 临床症状**

临床表现差异较大。部分患者无明显症状；多数患者起病缓慢，表现为咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气促、盗汗、低热、乏力、消瘦和萎靡不振等症状；合并基础肺部疾病的患者常表现为原有症状加重。

#### **4.2.1.2 体征**

早期肺部体征不明显，当病变累及范围较大时，可出现相应的体征。

不同肺部基础疾病的患者体征不同：如慢性阻塞性肺疾病的患者可表现为桶状胸，触诊双侧语颤减弱或不对称，叩诊过清音，听诊两肺呼吸音减弱、呼气期延长、可闻及管状呼吸音；合并感染或支气管扩张症时，可闻及湿性啰音；合并肺动脉高压、肺源性心脏病和右心衰竭时亦可出现相应的体征。

### **4.2.2 肺外非结核分枝杆菌病**

#### **4.2.2.1 症状**

**4.2.2.1.1** 常表现为病变部位局部脓肿形成、破溃，或伤口迁延不愈。

**4.2.2.1.2** 淋巴结炎多见于颈部淋巴结，耳部、腹股沟、腋下淋巴结亦可受累，常表现为单侧无痛性淋巴结肿大。

**4.2.2.1.3** 皮肤病变表现为脓肿、结节、溃疡、脂膜炎、窦/瘘道、毛囊炎、蜂窝织炎等。

**4.2.2.1.4** 骨关节病变多为单侧受累，表现为局部疼痛，活动受限。

**4.2.2.1.5** 中枢神经系统病变可表现为头痛、恶心、呕吐及神经系统受累等症状。

#### **4.2.2.2 体征**

**4.2.2.2.1** 局部脓肿的早期皮肤温度色泽正常，无压痛，后缓慢发展为局部坏死伴干酪样物，可形成窦/瘘道。

**4.2.2.2.2** 淋巴结炎表现为局部淋巴结无痛性肿大，早期质中，后可出现红肿，并缓慢发展至液化坏死，局部有波动感，可形成窦/瘘道。

**4.2.2.2.3** 骨关节病变可出现受累部位骨和关节感染及活动受限的相关体征。

**4.2.2.2.4** 中枢神经系统病变可出现颅内高压和/或中枢神经受累的相关体征。

### 4.2.3 播散性非结核分枝杆菌病

多见于免疫缺陷患者，病变可同时累及肺和多个肺外组织，严重时合并中枢神经系统感染和骨髓炎。患者出现高热、消瘦、乏力、盗汗等中毒症状，伴肺外脏器或组织受累的症状体征。

## 4.3 胸部影像学表现

### 4.3.1 影像技术选用

胸部X光片可以显示肺部空洞、实变和较大结节病灶，但对于肺内小结节和轻度支气管扩张显示欠佳，因此临床疑似非结核分枝杆菌肺病的患者应进行胸部CT检查，宜用薄层CT或高分辨率CT观察。

### 4.3.2 影像学分型

根据胸部CT表现，非结核分枝杆菌肺病可以分为以下几种类型：

**a) 纤维空洞型。**多表现为肺部上叶分布为主的单发或多发薄壁空洞、纤维化及实变；合并肺部小斑片、结节及条索状阴影、支气管播散病灶；严重病变可表现为肺毁损；局部胸膜增厚。此种类型非结核分枝杆菌肺病与肺结核病的影像学类似。

**b) 结节支气管扩张型。**主要表现为：

- 1) 支气管扩张：通常呈多叶分布，右肺中叶及左肺上叶舌段为主。通常为轻度、中度柱状支气管扩张，囊状支气管扩张少见。
- 2) 结节：中下叶为主的小叶中心2mm~4mm结节伴分支状线影（树芽征）。可合并空洞，并可见空洞与支气管相通；亦可出现大片高密度实变或者局灶性实变伴支气管充气征。

**c) 混合型。**同时具备a)和b)的特征。

**d) 不典型类型。**影像学上不符合以上三种类型，表现为：

- 1) 热浴肺病（hot tub lung）：由鸟-胞内分枝杆菌引起的特殊类型，类似亚急性过敏性肺炎，表现为弥漫分布、边界不清、密度较低的小叶中心性结节、斑片状磨玻璃影和呼气末空气潴留现象。
- 2) 单发或多发实变为主，伴或不伴空洞。
- 3) 孤立结节或肿块影。
- 4) 双肺弥漫粟粒结节影。
- 5) 胸腔积液。

## 4.4 病原学检查（见附录B）

#### 4.4.1 显微镜检查

萋-尼氏抗酸染色或金胺O荧光染色阳性。

#### 4.4.2 分枝杆菌培养

分枝杆菌培养阳性。

#### 4.4.3 结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌的初步鉴定

##### 4.4.3.1 选择性培养基对硝基苯甲酸培养法

在一定浓度对硝基苯甲酸的培养基上能生长的为非结核分枝杆菌。

##### 4.4.3.2 MPB64抗原检测法

对于分枝杆菌培养阳性的标本，快速检测培养滤液中MPB64抗原，阳性可鉴定为结核分枝杆菌，阴性非结核分枝杆菌可能性较大。

#### 4.4.4 菌种鉴定

##### 4.4.4.1 分子生物学检测

基于同源序列比较的方法是目目前分枝杆菌菌种鉴定的“金标准”。

##### 4.4.4.2 分枝菌酸分析

通过分枝杆菌标准菌株的分枝菌酸指纹谱库比对进行菌种鉴定。

##### 4.4.4.3 蛋白质谱图分析

应用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱获取不同菌种特异的蛋白质谱图，通过数据库比对进行菌种鉴定。

#### 4.5 病理学检查

通过活检或手术等方式获取组织学标本进行病理学诊断（参见附录C）。

#### 4.6 支气管镜检查

可直接观察气管和支气管病变，通过刷检、抽吸分泌物、支气管肺泡灌洗、组织活检等获取标本。

#### 4.7 细菌学诊断依据

在确保标本无外源性污染的前提下，符合以下任意一条，均可作为细菌学诊断依据：

- a) 2次独立送检的痰标本非结核分枝杆菌培养阳性并鉴定为同一菌种；
- b) 至少1次支气管肺泡灌洗液标本非结核分枝杆菌培养阳性1次；
- c) 肺组织标本培养阳性，菌种鉴定为非结核分枝杆菌；

- d) 肺外组织标本培养阳性，菌种鉴定为非结核分枝杆菌；
- e) 血液和/或骨髓非结核分枝杆菌培养阳性。

## 5 诊断原则

以病原学检查为主，结合流行病学、临床表现、胸部影像、相关辅助检查等进行综合判断，并排除其他疾病。

## 6 诊断

### 6.1 疑似病例

符合以下任意一条，均可考虑疑似非结核分枝杆菌病：

- a) 痰或其他标本分枝杆菌培养阳性，但其生长情况或菌落形态疑为非结核分枝杆菌；
- b) 痰或其他标本抗酸染色或分枝杆菌培养阳性，结核分枝杆菌分子生物学检测阴性且非结核分枝杆菌分子生物学检测阳性；
- c) 痰或其他标本分枝杆菌培养阳性，对硝基苯甲酸培养阳性和/或MPB64抗原检测阴性，但未达到确诊标准；
- d) 具有4.3的影像学表现，但缺乏非结核分枝杆菌细菌学诊断依据；
- e) 具有4.5的病理学表现，但缺乏非结核分枝杆菌细菌学诊断依据；
- f) 医源性或非医源性组织损伤后伤口长期不愈，抗酸染色阳性，结核分枝杆菌分子生物学检测阴性且缺乏非结核分枝杆菌细菌学诊断依据。

### 6.2 确诊病例

#### 6.2.1 非结核分枝杆菌肺病

经鉴别排除其他肺部疾病，凡符合下列项目之一者：

- a) 同时符合4.2.1、4.3和4.7a)、b)和c)中的一条；
- b) 同时符合4.2.1、4.3、4.5且痰标本中非结核分枝杆菌培养阳性 $\geq 1$ 次。

#### 6.2.2 肺外非结核分枝杆菌病

经鉴别排除其他疾病，同时具备下列2项：

- a) 具有4.2.2的表现；
- b) 符合4.7d)。

#### 6.2.3 播散性非结核分枝杆菌病

同时具备下列3项：



- a) 具有4.2.3的表现；
- b) 具有肺或肺外组织与器官病变；
- c) 符合4.7e) 和/或4.7d) 。

## 7 鉴别诊断

非结核分枝杆菌肺病的症状、体征和影像学表现除了与肺结核病相似外，也与许多肺部疾病相似，肺外非结核分枝杆菌病亦易与各种感染性疾病相混淆，应注意鉴别（参见附录D）。

**附录 A**  
**(资料性附录)**

**表 A.1 实验室分离的常见非结核分枝杆菌种类**

慢生长非结核分枝杆菌			快生长非结核分枝杆菌		
细菌学名	中文译名	生长温度/°C	细菌学名	中文译名	生长温度/°C
<i>M. kansasii</i>	堪萨斯分枝杆菌	28~37	<i>M. fortuitum</i>	偶发分枝杆菌	28~37
<i>M. marinum</i>	海分枝杆菌	25~35	<i>M. abscessus</i>	脓肿分枝杆菌	28~37
<i>M. simiae</i>	猿分枝杆菌	22~37	<i>M. chelonae</i>	龟分枝杆菌	28~37
<i>M. scrofulaceum</i>	瘰疬分枝杆菌	35~37	<i>M. smegmatis</i>	耻垢分枝杆菌	28~45
<i>M. goodii</i>	戈登分枝杆菌	35~37	<i>M. phlei</i>	草分枝杆菌	28~45
<i>M. szulgai</i>	苏尔加分枝杆菌	25~37	<i>M. thermoresistibile</i>	抗热分枝杆菌	≥45
<i>M. avium</i>	鸟分枝杆菌	22~45	<i>M. aurum</i>	金色分枝杆菌	<45
<i>M. intracellulare</i>	胞内分枝杆菌	22~45	<i>M. gilvum</i>	浅黄分枝杆菌	37~45
<i>M. haemophilum</i>	嗜血分枝杆菌	25~35	<i>M. massiliense</i>	马赛分枝杆菌	28~37
<i>M. ulcerans</i>	溃疡分枝杆菌	30~33	<i>M. peregrinum</i>	外来分枝杆菌	30
<i>M. xenopi</i>	蟾分枝杆菌	37~45	<i>M. monacense</i>	慕尼黑分枝杆菌	37
<i>M. malmoense</i>	玛尔摩分枝杆菌	22~37	<i>M. immunogenum</i>	免疫原分枝杆菌	30
<i>M. gastri</i>	胃分枝杆菌	25~40	<i>M. mucogenicum</i>	产黏液分枝杆菌	37
<i>M. nonchromogenicum</i>	不产色分枝杆菌	37	<i>M. septicum</i>	败血症分枝杆菌	37
<i>M. triviale</i>	次要分枝杆菌	25~37	<i>M. holsaticum</i>	荷尔斯泰因分枝杆菌	30
<i>M. terrae</i>	土分枝杆菌	22~37			
<i>M. genavense</i>	日内瓦分枝杆菌	37			
<i>M. intermedium</i>	中间分枝杆菌	37			
<i>M. seoulense</i>	首尔分枝杆菌	37			
<i>M. parascrofulaceum</i>	副瘰疬分枝杆菌	37			
<i>M. lentiflavum</i>	慢生黄分枝杆菌	37			
<i>M. triplex</i>	三重分枝杆菌	37			
<i>M. colombiense</i>	哥伦比亚分枝杆菌	37			
<i>M. kumamotoense</i>	熊本分枝杆菌	37			
<i>M. chimaera</i>	奇美拉分枝杆菌	37			

注：M. 为 *Mycobacterium* 的缩写。

## 附录 B

### （规范性附录）

#### 病原学检查

##### B.1 标本的采集、运送和保存

###### B.1.1 痰标本的采集

###### B.1.1.1 采集步骤

B.1.1.1.1 即时痰为患者就诊时深呼吸咳出的痰液，清晨痰为晨起凉开水漱口后深呼吸咳出的痰液，夜间痰为送痰前一日夜间咳出的痰液。合格的痰标本应是脓样、干酪样或黏液样性质的痰液，痰量以3mL~5mL为宜。

B.1.1.1.2 痰标本由检验人员或经培训合格的专人验收，痰液不合格者，要求其重新留痰送检；患者痰不易排出或无痰时，应对其进行雾化诱导排痰或支气管镜下灌洗液标本送检；难以获得合格标本时，应进行侵入性检查获得标本，注明标本类型并行细菌学检查，以便分析结果时参考。

B.1.1.1.3 留取痰标本的容器应使用国际通用螺旋盖痰瓶，或选用直径40mm、高20mm带螺旋盖可密封的塑料盒，容器上应注明患者姓名、编码、检查项目、痰标本序号及送检日期。

###### B.1.1.2 痰标本的运送

留取痰标本后，应立即密封送检，切勿颠倒或剧烈震荡，以防标本外溢；标本如需外送，需认真核对痰盒上的标注是否正确清晰，是否与检验申请单或条形码上信息一致，痰标本应该采用专门的运输容器由专人运输。

###### B.1.1.3 痰标本的保存

当天无法检查的痰标本应置于2℃~8℃冰箱保存。

##### B.1.2 其他类型的标本采集

非结核分枝杆菌广泛存在于环境中，采集无菌性体液/组织样本时需严格无菌操作，避免因环境分枝杆菌污染导致假阳性。

###### B.1.2.1 采集步骤

脓肿：予生理盐水或75%酒精清除表面分泌物后，用注射器从病灶/脓肿的边缘抽取脓液。

体液（血液、胸腔积液、腹腔积液、脑脊液、关节腔积液等）：由专业的临床医生严格无菌操作采集，为提高阳性检出率，标本采集量应>1mL（血液样本>5mL）。

灌洗液：采集10mL~20mL的灌洗液置于无菌防漏容器中。

组织：在病变或邻近处采集1~2份样品。

粪便：挑取脓血、黏液部分的粪便2g~3g放置于宽口便盒内，加盖密封。

尿液：收集40mL尿液（不包括中段尿），置于无菌锥形管中。

相关标本应由检验人员或经培训合格的专人验收，对于不符合实验室接收标准的标本，应拒收或重新抽取送检；难以获得合格标本时，也应进行细菌学检查，但应注明标本性状，以便分析结果时参考。容器上应注明患者姓名、编码、检查项目、标本序号及送检日期。

### **B.1.2.2 标本的运送**

标本采集后应立即送检，标本应密封以防外溢；需外送检查的标本应认真核对容器上的标注是否正确清晰，是否与检验申请单或条形码上信息（患者身份信息）一致，并采用专用的运输盒专人运送。

### **B.1.2.3 标本的保存**

根据不同的标本类型或检验目的，选择最适的保存条件。一般情况下放置时间超过1h应置于2℃~8℃冰箱保存。胃液标本若放置时间超过1h，需应用100mg碳酸钠中和。

## **B.2 显微镜检查**

B.2.1 萇-尼氏抗酸染色显微镜检查，检测样本中分枝杆菌，用于非结核分枝杆菌病诊断，详见WS288—2017；

B.2.2 金胺O荧光染色显微镜检查，检测样本中分枝杆菌，用于非结核分枝杆菌病诊断，详见WS288—2017。

## **B.3 分枝杆菌培养**

### **B.3.1 培养基的选择**

分枝杆菌的分离培养主要采用固体培养基和液体培养基，固体培养基包括改良罗氏培养基（L-J培养基）和米氏培养基。不同种类的培养基均可用于检测分枝杆菌，推荐同时应用液体培养基和固体培养基，可提高阳性率，并能分离单个菌落。

无菌体液、活检或外科手术组织等肺外样本接种2个培养基：一个培养基添加抗生素，另外一个培养基不添加抗生素；对于部分快速生长非结核分枝杆菌如嗜血分枝杆菌和日内瓦分枝杆菌，需要额外添加离子如氧化血红素、枸橼酸铁胺或X因子等利于其最佳生长；血液样本分离分枝杆菌需要应用特殊制备的培养基，如鸟分枝杆菌的亚种副结核分枝杆菌需要分枝菌素才能生长。

### **B.3.2 培养条件**

#### **B.3.2.1 培养温度**

大部分非结核分枝杆菌培养的最佳温度是35℃~37℃，一些非结核分枝杆菌在37℃不生长或者生长较差：如嗜血分枝杆菌、海分枝杆菌和溃疡分枝杆菌，它们的最佳培养温度是25℃~35℃；龟分枝杆菌的最佳培养温度是28℃~37℃。若怀疑样本中存在此类菌种，应接种2个培养基，1个置于37℃，1个置于25℃（参见附录A）。

### **B.3.2.2 培养时间**

固体培养基报告阴性结果前需要培养8周，液体培养基需要6周。快生长非结核分枝杆菌（如偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌复合群）培养7d就能培养出菌落；部分慢生长非结核分枝杆菌（如溃疡分枝杆菌、日内瓦分枝杆菌）则需要更长的培养时间，8~12周才能培养出菌落；较之涂片阳性样本，涂片阴性样本需要更长的培养时间。

### **B.3.3 操作程序和结果判读**

分枝杆菌的培养操作程序和结果判读见WS288—2017。

## **B.4 结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌初步鉴定**

### **B.4.1 依据分枝杆菌生长速度、菌落颜色和形态等特点发现非结核分枝杆菌**

结核分枝杆菌在固体培养基上生长缓慢，菌落致密，较干燥，常呈淡黄色或黄色，表面粗糙有皱纹，边缘不整齐。实际工作中可通过对生长速度、颜色和形态等细菌学特点的观察，发现与结核分枝杆菌明显不同特点非结核分枝杆菌的存在，并考虑进一步进行菌种鉴定。

### **B.4.2 生化鉴定技术**

硝基苯甲酸生长试验，即结核分枝杆菌在含有500μg/mL对硝基苯甲酸培养基中生长受到抑制，大多数非结核分枝杆菌菌种对对硝基苯甲酸有耐受性，利用对硝基苯甲酸培养基可以初步区分结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌。

### **B.4.3 MPB64抗原检测法**

对于分枝杆菌培养阳性的标本，快速检测培养滤液中MPB64抗原，阳性可鉴定为结核分枝杆菌，阴性为非结核分枝杆菌可能大。

## **B.5 菌种鉴定**

### **B.5.1 分子生物学检测**

#### **B.5.1.1 直接同源基因序列比较方法**

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”。目前最常用的同源序列有16S rRNA编码基因、16S-23SrRNA基因间区、RNA聚合酶β亚基和热休克蛋白65等编码基因。部分菌种或亚种的鉴定常需要联合应用多个同源序列。

#### **B.5.1.2 间接同源基因序列比较方法**

通过设计针对同源基因序列特定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（如纤维素膜、芯片等）上，通过探针与待检测序列的结合情况来间接判断DNA序列的组成，从而达到菌种鉴别的目的。

#### **B.5.1.3 线性探针杂交技术**

线性探针检测鉴定分枝杆菌菌种基于不同基因靶点的特异性，非结核分枝杆菌的鉴定基于23SrRNA基因差异片段序列。

#### **B.5.1.4 DNA芯片技术**

基因芯片又称为DNA或cDNA微阵列，基于16s DNA序列，目前可以鉴定17~22个种或群。

#### **B.5.1.5 探针熔解曲线法**

采用荧光PCR熔解曲线法，根据不同分枝杆菌间隔序列片段的特异序列设计探针，采用特定的荧光通道和熔点进行分枝杆菌的鉴别。适用于临床和环境中常见的19种分枝杆菌的鉴定。

### **B.5.2 分枝菌酸分析**

分枝杆菌的细胞壁富含脂质，其中分枝菌酸是分枝杆菌重要的细胞壁成分，也是抗酸染色的结构基础，来源于不同种分枝杆菌的分枝菌酸在碳链长度、碳链分枝等方面存在差异，这种差异可以通过色谱技术加以区分，由此进行菌种鉴定。

### **B.5.3 蛋白质谱图分析**

基质辅助激光解析电离飞行时间质谱是一种分析混合物中生物大分子组成的新型技术，工作原理是基于不同的微生物种类具有不同的蛋白质谱图，可电离相对分子质量为100~1000000的生物分子，通过分析不同种分枝杆菌的不同质/荷比蛋白成分在真空电离过程中获得的特征性蛋白谱，可鉴别分枝杆菌至种水平。

## 附录 C

### （资料性附录）

#### 非结核分枝杆菌病病理学检查

##### C.1 非结核分枝杆菌病病理学特征

非结核分枝杆菌病的病理形态与结核病相似，可为坏死性肉芽肿性炎或非坏死性肉芽肿性炎改变，有时伴有化脓性炎。结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌的菌体成分和抗原有其共同性，但非结核分枝杆菌的毒力较结核分枝杆菌弱，其病变在程度上相应较轻。不同部位、不同类型和不同宿主的非结核分枝杆菌病病理变化可能存在一定差异。

##### C.2 病理学表现

###### C.2.1 非结核分枝杆菌肺病

病理学主要表现为以下 5 型：

- a) 过敏性肺炎型：包括呈斑片状分布的慢性间质性肺炎；慢性支气管炎；由组织细胞、淋巴细胞、上皮样细胞及多核巨细胞组成的非坏死性肉芽肿；伴或不伴机化；
- b) 慢性支气管炎伴支气管扩张型：包括慢性支气管炎伴支气管扩张、机化性肺炎及非坏死性肉芽肿性炎；
- c) 孤立结节型：可见空洞及钙化形成，结节中心伴坏死，周围见组织细胞、多核巨细胞及非坏死性肉芽肿；
- d) 慢性进展型：主要表现为干酪样坏死性肉芽肿，伴有不同程度的纤维化；亦可出现丰富的泡沫细胞、支气管内肉芽肿、非特异性机化性肺炎及间质纤维化；
- e) 播散型：免疫缺陷患者可表现为非特异性炎症反应，包括组织细胞浸润、急性及慢性炎症、纤维化和机化性肺炎，罕见嗜酸性肺炎。艾滋病患者肺泡腔内见较多巨噬细胞聚集，内含大量抗酸阳性杆菌，形态良好的肉芽肿性病少见。

###### C.2.2 非结核分枝杆菌淋巴结病

早期形成以淋巴细胞、类上皮细胞、朗汉斯巨细胞为主的肉芽肿，后期累及的淋巴结肿大并粘连成串，可形成纤维化、钙化，也可迅速干酪样坏死及软化、破溃形成慢性窦道。

### C.2.3 非结核分枝杆菌皮肤病变

最易侵犯真皮和皮下脂肪组织，其次为深层肌肉组织，局部引流区域淋巴结亦可受累。早期表现为急性炎症反应和渗出，后期可见硬结、脓肿和窦道形成。病理改变包括渗出、增生和坏死性病变，新旧病灶常交替存在，主要表现为肉芽肿性病变和非特异性慢性化脓性炎症。

### C.2.4 播散性非结核分枝杆菌病

可侵犯全身多个脏器，最常受累的器官为肝脏、淋巴结和胃肠道，肺脏、骨髓、心脏和肾脏也可累及。肉眼可见肝脏、脾脏和淋巴结肿大，表面可见柠檬色肉芽肿，小肠、心脏和肾脏均可见灶性肉芽肿。镜下见受累器官弥漫性肉芽肿，肉芽肿边缘模糊，由具有特征性纹状组织细胞所组成；少数表现为由纤维化、坏死及类上皮细胞组成的典型肉芽肿结节。

## C.3 病理常用检测方法

### C.3.1 抗酸染色

常用的萋-尼氏染色法简便稳定。油镜下分枝杆菌呈红色、长约  $1\ \mu\text{m}$ ~ $4\ \mu\text{m}$ 、直或略弯曲的杆状菌，有时呈串珠状。肉芽肿性病变或坏死组织内找到抗酸杆菌对分枝杆菌病的诊断有重要意义，但由于抗酸阳性杆菌包括结核分枝杆菌、麻风杆菌以及非结核分枝杆菌，因此病理报告结果仅为找到抗酸杆菌。部分非结核分枝杆菌在病灶中呈现与结核分枝杆菌不同的特征，如堪萨斯分枝杆菌菌体长，末端弯曲成钩状或 S 状。

### C.3.2 分子病理检查方法

#### C.3.2.1 实时荧光定量 PCR 技术

为目前临床应用最为广泛的分子病理检测技术。主要优势在于操作简便、成本低廉、快速灵敏。与传统的抗酸染色相比，该技术不仅可以有效提高分枝杆菌病的阳性检出率，还可以鉴别结核病与非结核分枝杆菌病。

#### C.3.2.2 探针杂交技术

探针杂交技术相比 PCR 技术具有更高的检测通量，可以同时检测多个基因及 SNP 位点，因此在分枝杆菌菌种鉴定中具有独特优势。但敏感性相对较差。



## 附录 D

### （资料性附录）

#### 非结核分枝杆菌病鉴别诊断

##### D.1 非结核分枝杆菌肺病的鉴别诊断

###### D.1.1 肺结核

常见咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难等呼吸道症状，可合并发热、午后潮热、倦怠乏力、盗汗、食欲减退、体重减轻等全身症状。影像学表现呈多态性，常见小片状或斑点状阴影，可融合和形成空洞，好发于上叶尖后段及下叶背段。痰抗酸杆菌涂片阳性，培养见分枝杆菌生长，菌种鉴定为结核分枝杆菌。

###### D.1.2 肺炎

因病原体不同而临床特点各异，起病较急伴有发热，咳嗽、咳痰明显。影像学表现为密度较淡且均匀的片状或斑片状阴影，痰培养可见细菌生长，抗菌治疗后体温迅速下降，1~2 周左右病灶有明显吸收。

###### D.1.3 慢性阻塞性肺疾病

慢性咳嗽、咳痰，少有咯血。冬季多发，急性加重期可伴发热。肺功能检查提示阻塞性通气功能障碍，FEV1/FVC（一秒用力呼气量占用力肺活量比值） $<70\%$ 。肺部影像学检查有助于鉴别诊断。

###### D.1.4 支气管扩张

慢性咳嗽、咳痰，多有大量脓痰，部分反复咯血。轻者 X 线胸片无异常或仅见肺纹理增粗，典型者可见卷发样改变，CT 特别是高分辨 CT 对于支气管扩张的诊断有非常高的准确率。

###### D.1.5 肺癌

常见刺激性咳嗽、痰中带血、胸痛和消瘦等症状。肺部影像学可见肺部占位，常呈分叶状，有毛刺、切迹；也可表现为肺部单发小结节；肿瘤组织坏死液化后可形成偏心厚壁空洞。病理见肿瘤细胞为确诊依据。

###### D.1.6 肺脓肿

高热、咳大量脓臭痰，肺部影像学表现为带有液平面的空洞伴周围浓密的炎性阴影。血白细胞和中性粒细胞增高。抗菌治疗后体温下降，病灶有明显吸收。

##### D.2 肺外非结核分枝杆菌肺病的鉴别诊断

###### D.2.1 非结核分枝杆菌淋巴结病的鉴别诊断

###### D.2.1.1 淋巴结结核

多伴低热。肿大淋巴结质硬、边界清楚、质地不均匀、或与皮肤粘连活动度差，可溃破，常伴发肺结核，结核菌素试验（PPD 皮试）或  $\gamma$  干扰素释放试验联合多次多部位淋巴结穿刺或活检寻找病理依据及淋巴结穿刺液反复抗酸杆菌涂片、培养菌种鉴定等可明确诊断。

#### **D.2.1.2 淋巴结炎**

急性和慢性淋巴结炎多见于儿童。急性期常有高热；白细胞计数及中性粒细胞增多；局部淋巴结红肿热痛。多由扁桃体炎、口腔龋齿感染等所引起。抗生素治疗后很快消退。

#### **D.2.1.3 恶性淋巴瘤**

初期表现为颈部 1 个或多个无痛性肿大淋巴结，质硬，活动度良好；随后淋巴结逐渐增大增多，融合呈结节状，活动度减少甚至固定；后期可发展为全身性淋巴结肿大，并出现胸背或腹部疼痛，肝脾肿大，腹内肿块，伴有发热、贫血、食欲减退、体重减轻、无力、夜间多汗等全身症状。

#### **D.2.1.4 肿瘤颈部淋巴结转移**

主要表现为颈侧区或锁骨上窝的肿大坚硬淋巴结。初起淋巴结单发无压痛，活动度良好；随后淋巴结进行性增大增多，融合呈结节状，活动度减少甚至固定，可伴局部或放射性疼痛；后期肿大淋巴结可发生坏死溃破，外观呈菜花样，分泌物为血性或脓血性。

#### **D.2.1.5 结节病**

多见于青少年及中年。淋巴结直径多在 2cm 以内，质地较硬，不融合，不与皮肤粘连；90% 以上伴肺部改变，常侵犯双侧肺门；全身淋巴结亦可肿大；临床可无明显症状也可伴有发热，乏力，倦怠，体重减轻等。PPD 皮试或血  $\gamma$ -干扰素释放实验常为阴性。血清血管紧张素酶和 24h 尿钙定量增高，对结节病的诊断有较为重要的意义，淋巴结活检提示无坏死的非干酪性肉芽肿，有助于明确诊断。

#### **D.2.1.6 放线菌病**

常继发于牙齿感染或口腔外伤。下颌或临近下颌出现单个、质硬的不规则肿块；可伴不同程度的疼痛；表面皮肤静脉淤血呈紫红色；伴或不伴粘连；肿块中心坏死液化形成脓肿后可有波动；溃破可形成多个窦道并经久不愈，窦道排出少量稠厚或稀薄带黏性的“硫磺颗粒”，压之易碎；邻近淋巴结可肿大伴压痛。

### **D.2.2 非结核分枝杆菌皮肤病的鉴别诊断**

#### **D.2.2.1 皮肤结核**

根据病史、临床表现、皮肤病理活检见到结核样浸润或干酪样坏死、分泌物涂片查到抗酸杆菌、培养结核分枝杆菌生长可确诊。

#### **D.2.2.2 皮肤放线菌病和孢子丝菌病**

##### **D.2.2.2.1 放线菌病**

患部皮肤坚硬，溃破后有“硫磺样颗粒”分泌物。真菌培养阳性。

#### **D.2.2.2.2 孢子丝菌病**

有外伤史，为孤立的结节或溃疡，可沿淋巴管呈串状排列。真菌培养阳性。

#### **D.2.2.3 变态反应性血管炎**

好发于小腿和足背，为多形性损害；可伴发热，肌肉和关节疼痛等症状；可累及内脏器官，肾损害较常见。

#### **D.2.2.4 结节性梅毒疹**

多发于梅毒感染后 3~4 年内。表现为直径 0.3cm~1.0cm 的浸润性结节，呈铜红色，质硬，常溃破，溃疡呈凿孔状，新旧皮疹此起彼伏。梅毒血清反应阳性。

### **D.2.3 非结核分枝杆菌骨病的鉴别诊断**

#### **D.2.3.1 骨结核**

多侵犯关节，病史较长，可合并肺结核或有结核病接触史。影像学显示以骨质破坏为主而少有新骨形成。

#### **D.2.3.2 化脓性骨髓炎**

早期表现为局部剧烈疼痛和跳痛，若病灶接近关节，关节亦可肿胀，但压痛不明显；当脓肿穿破骨质骨膜至皮下时，可出现波动，穿破皮肤后形成窦道，经久不愈。脓液培养找到致病菌可确诊。

#### **D.2.3.3 骨样骨瘤**

易误诊为局限性脓肿，其特征为时常隐痛，夜间明显，局部压痛明显，但无红肿；少有全身症状。影像学可提供进一步诊断依据。

### **D.2.4 播散性非结核分枝杆菌病的鉴别诊断**

#### **D.2.4.1 播散性结核病**

可出现高热、极度乏力、盗汗、纳差、咳嗽、胸闷、头痛、恶心、呕吐、嗜睡等临床症状，肺部影像学显示两肺广泛粟粒阴影，结节可融合，结节之间可夹杂纤维索条阴影，可侵犯全身多个脏器，病变脏器标本的病原学及病理学检查可明确诊断。

#### **D.2.4.2 恶性肿瘤多发转移**

伴原发肿瘤的局部症状；全身状况差，可呈恶液质表现，可伴全身疼痛、出血、梗阻、溃烂、发热、腹泻，呼吸困难等症状。病理学检查可明确诊断。

### 参考文献

- [1] 中华医学会结核病分会. 非结核分枝杆菌诊断与处理指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(11): 650-653.
- [2] 中华医学会结核病学分会. 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.
- [3] 赵雁林. 分枝杆菌实验室检测及鉴定; 批准的指南[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会结核病学分会, 分枝杆菌菌种中文译名原则专家共识编写组. 分枝杆菌菌种中文译名原则专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018(7):522-528.
- [6] GRIFFITH D E, AKSAMIT T, BROWNELLIOTT 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.
- [7] HAWORTH C S, BANKS J, CAPSTICK T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)[J]. BMJ Open Respiratory Research, 2017, 4(1): e000242.
-