

## 非结核分枝杆菌肺病与肺结核患者的临床特征及危险因素分析\*

董双霞

(浙江省温州市中心医院呼吸内科 325000)

**[摘要]** **目的** 分析非结核分枝杆菌肺病(NTM-PD)患者临床特征及危险因素。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2018 年 1 月该院 92 例 NTM-PD 患者为 NTM-PD 组,同期入院的 184 例肺结核患者为肺结核组。回顾性分析比较两组临床症状、胸部 CT 影像学特征、危险因素、结核杆菌纯蛋白衍生物(PPD)试验与药敏试验结果。**结果** 两组患者年龄、吸烟、咳嗽、咯血、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、肺内空洞占比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组性别、免疫力低下比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),NTM-PD 组空洞和增殖性病灶占比显著高于肺结核组( $P < 0.05$ ),干酪坏死灶、胸腔积液占比显著低于肺结核组( $P < 0.05$ ),NTM-PD 组 PPD 试验阴性和弱阳性占比显著高于肺结核组( $P < 0.05$ ),阳性、强阳性占比显著低于对照组( $P < 0.05$ ),NTM-PD 组痰涂片阳性率显著高于肺结核组( $P < 0.05$ ),NTM-PD 组对抗结核药物一种或以上耐药者、耐异烟肼、耐利福平者占比显著高于肺结核组( $P < 0.05$ )。年龄 45~60 岁( $OR = 2.541$ )、年龄大于 60 岁( $OR = 4.28$ )、支气管扩张( $OR = 3.84$ )、慢性阻塞性肺疾病( $OR = 3.14$ )、肺内薄壁空洞( $OR = 2.87$ )是 NTM-PD 的危险因素。**结论** NTM-PD 与肺结核患者的临床特征有一定差异,其咳嗽咯血、胸部 CT 空洞、PPD 试验阴性和弱阳性、对抗结核药物一种或以上耐药、耐异烟肼、耐利福平痰涂片阳性表现更多,而支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病患者患 NTM-PD 的风险显著增加。

**[关键词]** 非结核分枝杆菌肺病;临床特征;危险因素

**[中图分类号]** R563

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3473-04

**Analysis of clinical features and risk factors in patients with non-tuberculosis mycobacterial pulmonary disease and patients with pulmonary tuberculosis\***

DONG Shuangxia

(Department of Respiratory Medicine, Wenzhou Municipal Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical features and risk factors in the patients with non-tuberculosis mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). **Methods** Ninety-two patients with NTM-PD in this hospital from January 2014 to January 2018 were selected as the NTM-PD group and contemporaneous 184 inpatients with pulmonary tuberculosis served as the tuberculosis group. Then the clinical symptoms, chest CT imaging characteristics, risk factors, mycobacterium tuberculosis pure protein derivative (PPD) test and drug sensitivity test results were retrospectively analyzed and compared between the two groups. **Results** The proportions of age, smoking history, cough, hemoptysis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease and intrapulmonary cavity showed statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The proportions of cavity and proliferative lesions in the NTM-PD group were significantly higher than those in the pulmonary tuberculosis group ( $P < 0.05$ ), while the proportions of caseous necrosis lesions and pleural effusion were significantly lower than those in the pulmonary tuberculosis group ( $P < 0.05$ ). The proportions of PPD test negative and weak positive in the NTM-PD group were significantly higher than those in the pulmonary tuberculosis group ( $P < 0.05$ ), and the proportions of positive and strong positive were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The positive rate of sputum smear in the NTM-PD group was significantly higher than that in the pulmonary tuberculosis group ( $P < 0.05$ ). The proportions of resistance to one kind or more anti-tuberculosis drugs, resistance to isoniazid(H) and rifampicin (R) in the NTM-PD group were significantly higher than those in the pulmonary tuberculosis group ( $P < 0.05$ ). The risk factors

\* 基金项目:浙江省科技计划项目(2014S0006)。

作者简介:董双霞(1984—),主治医师,硕士,主要从事呼吸系统感染疾病的诊治方面的研究。

for NTM-PD were the age 45—60 years ( $OR=2.541$ ), age over 60 years ( $OR=4.28$ ), bronchiectasis ( $OR=3.84$ ), chronic obstructive pneumonia ( $OR=3.14$ ) and intrapulmonary thin wall cavity ( $OR=2.87$ ). **Conclusion** The clinical characteristics in the patients with NTM-PD are different from those in the patients with pulmonary tuberculosis. The NTM-PD have many manifestations such as cough, hemoptysis, chest CT cavity, PPD test negative and weak positive, resistance to one or more anti-tuberculosis drugs, HR resistance and sputum smear positive. The risk of NTM-PD in the patients with bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease is significantly increased.

**[Key words]** NTM-PD; clinical characteristics; risk factors

由人型、牛型结核分枝杆菌及麻风分枝杆菌以外的非结核分枝杆菌(non tuberculous mycobacteria, NTM)引起的肺部病变称为非结核分枝杆菌肺病(non tuberculous mycobacteria-pulmonary disease, NTM-PD)。NTM 也称非典型分枝杆菌,组织病理学表现类似结核病,即渗出性病变、增殖性病变及硬化性病变,可累及淋巴结、软组织、皮肤和肺<sup>[1]</sup>。随着细菌分离技术的提高和普及,少数医疗机构消毒制度不严格,免疫受损宿主感染菌群的变迁等情况的发生,我国 NTM 感染率和发病率近年来呈现上升趋势。NTM-PD 临床表现与肺结核类似,起病缓慢,可无明显症状或仅有咳嗽咳痰、低热乏力等,极易误诊、误治<sup>[2]</sup>。本研究旨在分析 NTM-PD 患者临床特征及危险因素,提高对本病的认识和诊断水平。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 经本院医学伦理委员会批准,选择 2014 年 1 月至 2018 年 1 月本院 92 例 NTM-PD 患者为 NTM-PD 组,同期入院的 184 例肺结核患者为肺结核组。纳入标准:(1)NTM-PD 组患者均符合中华医学会结核病学分会制定的非结核分枝杆菌肺病的诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)肺结核组患者均符合中华医学会结核病学分会制定的肺结核诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准:(1)同时患有 NTM-PD 及肺结核的患者;(2)人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者。所有患者对本研究方案知情且配合完成随访。

**1.2 方法** 采用回顾性比较研究两组临床症状、胸部 CT 影像学特征、危险因素、结核杆菌纯蛋白衍生物(PPD)试验与药敏试验结果。研究因素及其赋值见表 1。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料用百分率表示,采用交叉表卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料及临床症状比较** 两组患者年龄、吸烟、咳嗽、咯血、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、肺内空洞比例差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组性别、免疫力低下比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),

见表 2。

表 1 危险因素及其赋值

因素	定义赋值
年龄	<45 岁=0,45~60 岁=1,>60 岁=2
性别	男=0,女=1
吸烟	不吸=0,<10 年=1,10~20 年=2,>20 年=3
咳嗽	正常=0,有=1
咯血	正常=0,有=1
免疫力	正常=0,低下=1
支气管	无扩张=0,有扩张=1
慢性阻塞性肺疾病	无=0,有=1
肺内空洞	无=0,薄壁空洞=1,厚壁空洞=2
PPD 试验	阴性=0,弱阳性=1,阳性=2,强阳性=3

表 2 两组患者一般资料及临床症状比较[n(%)]

因素	NTM-PD 组 (n=92)	肺结核组 (n=184)	$\chi^2$	P
年龄			24.049	0.000
<45 岁	22(23.91)	98(53.26)		
45~60 岁	30(32.61)	48(26.09)		
>60 岁	40(43.48)	38(20.65)		
性别			0.007	0.932
男	47(51.09)	95(51.63)		
吸烟			13.634	0.000
不吸	43(46.74)	119(64.67)		
<10 年	11(11.96)	29(15.76)		
10~20 年	20(21.74)	21(11.41)		
>20 年	18(19.57)	15(8.15)		
咳嗽	77(83.70)	120(65.22)	10.250	0.001
咯血	42(45.65)	36(19.57)	20.587	0.000
免疫力低下	10(10.87)	19(10.33)	0.019	0.890
支气管扩张	38(41.30)	24(13.04)	28.124	0.000
慢性阻塞性肺疾病	21(22.83)	16(8.70)	10.549	0.000
肺内空洞			3.271	0.041
无	48(52.17)	127(69.02)		
薄壁空洞	27(29.35)	25(13.59)		
厚壁空洞	17(18.48)	32(17.39)		

**2.2 两组患者胸部 CT 影像学比较** NTM-PD 组空洞和增殖性病灶占比显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 干酪坏死灶、胸腔积液占比显著低于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者胸部 CT 影像学比较 [ $n(\%)$ ]

影像学特征	NTM-PD 组 ( $n=92$ )	肺结核组 ( $n=184$ )	$\chi^2$	$P$
空洞	44(47.83)	57(30.98)	7.503	0.006
渗出性病灶	15(16.30)	38(20.65)	0.747	0.387
增殖性病灶	38(41.30)	44(23.91)	8.883	0.003
混合性病灶	34(36.96)	75(40.76)	0.371	0.542
干酪坏死灶	5(5.43)	27(14.67)	5.108	0.024
淋巴结肿大	13(14.13)	34(18.48)	0.821	0.365
胸腔积液	0	15(8.15)	7.931	0.005

**2.3 两组患者 PPD 试验与药敏试验结果** NTM-PD 组 PPD 试验阴性和弱阳性占比显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 阳性、强阳性占比显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), NTM-PD 组痰涂片阳性率显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), NTM-PD 组对抗结核药物一种或以上耐药者、耐异烟肼(H)、耐利福平(R)者占比显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者 PPD 试验与药敏试验结果 [ $n(\%)$ ]

项目	NTM-PD 组 ( $n=92$ )	肺结核组 ( $n=184$ )	$\chi^2$	$P$
PDD 阴性	25(27.17)	18(9.78)	14.104	0.000
PDD 弱阳性	42(45.65)	20(10.87)	42.602	0.000
PDD 阳性	18(19.57)	85(46.20)	18.595	0.000
PDD 强阳性	7(7.61)	61(33.15)	21.553	0.000
对抗结核药一种或以上耐药	92(100.00)	37(20.11)	157.256	0.000
耐 HR	72(78.27)	15(8.15)	139.662	0.000
痰涂片阳性	73(79.35)	58(31.52)	27.542	0.000

**2.4 多因素 Logistic 回归分析** 支气管扩张 ( $OR = 4.28$ )、慢性阻塞性肺疾病 ( $OR = 3.14$ ) 是 NTM-PD 的危险因素, 见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析

项目	$\beta$ 回归系数	OR	95%CI	$P$
年龄	1.412	3.84	1.638~5.173	0.063
吸烟	0.291	0.79	0.326~1.458	0.436
支气管扩张	1.574	4.28	2.160~7.284	0.000
慢性阻塞性肺疾病	1.155	3.14	1.188~8.905	0.027

### 3 讨论

环境感染是目前 NTM 公认的主要感染途径<sup>[5]</sup>, NTM 广泛分布于自然界水、土壤、尘埃中, 大部分为

腐物寄生菌, 由上呼吸道进入人体进而侵犯人体肺、淋巴结、皮肤、关节等组织器官, 切断 NTM 传播途径是预防 NTM 感染主要方法, 包括避免创口皮肤接触水源, 院内医疗器械严格消毒等。目前已发现 NTM 菌种超过 170 种<sup>[6]</sup>, NTM 中有致病性与非致病性两大类, 仅 1/3 具有致病性, NTM 毒力较结核分枝杆菌低, 属于机会致病菌, 多继发于其他肺部疾病或 HIV 感染、恶性肿瘤放化疗等患者<sup>[7]</sup>。对于 NTM 治疗, 目前国内外均尚无统一确切方案<sup>[8]</sup>, 且 NTM 的菌种多而复杂。其中 NTM-PD 因其临床表现、病理改变等方面均与肺结核病极其相似, 基层工作者对此病认知较少考虑不周, 常常容易误诊为肺结核, 且长期按肺结核方案治疗, 疗效差、延误治疗时机、增加药物不良反应风险, 因此提高对 NTM 肺病认知, 分析 NTM 患者临床特征及危险因素尤为重要。

NTM-PD 与肺结核临床症状多有相似之处, 但本研究结果显示 NTM-PD 患者中咳嗽咯血等症状人数占比高于肺结核组。NTM-PD 病理与肺结核非常类似, 但两者胸部 CT 影像学特征有所差异, 肺结核在 X 线胸片上呈现渗出、增殖, 可伴有钙化、支气管播散灶、胸膜增厚与粘连、胸腔积液; NTM-PD 则在 X 线胸片上表现为结节、浸润、纤维干酪样病变、空洞, 其中空洞发生率高达 80%。上述差异与本研究结果相符, 本研究显示 NTM-PD 组空洞和增殖性病灶占比显著高于肺结核组, 干酪坏死灶、胸腔积液占比显著低于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 说明 NTM-PD 患者多以类上皮细胞、郎格罕细胞性肉芽肿形成的增殖性病变为, 有学者<sup>[9-11]</sup>提出空洞作为 NTM-PD 影像特征占比 36.6%~69.3% 也与本研究结果相符, 其还指出在 NTM-PD 患者中胸腔积液占比 5%~20%, 且在明显免疫功能抑制或合并 HIV 的 NTM-PD 患者中可见纵隔和肺门淋巴结肿大, 并可偶见粟粒性结节影, 但本研究未发现粟粒性结节影和有胸腔积液表现的 NTM-PD 患者, 与文献记录不符, 主要考虑样本量太少导致。在 PPD 试验与药敏试验中 NTM-PD 组 PPD 试验阴性和弱阳性占比显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 阳性、强阳性占比显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), NTM-PD 组痰涂片阳性率显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), NTM-PD 组对抗结核药物一种或以上耐药者、耐多药者占比显著高于肺结核组 ( $P < 0.05$ ), 说明 PPD 试验呈弱阳性是 NTM-PD 特征之一, 二者药敏试验差异亦有明显区别, 对抗结核药药物均有不同程度耐药, NTM 耐药机制复杂<sup>[12]</sup>, 包括药物泵出系统、天然细胞壁屏障、药物作用靶点变异或缺失等, 因耐药率高及机体体质等问题, 治疗原则以联合、长程药物为主<sup>[13]</sup>。本研究结果显示支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病为 NTM-PD 危险因素, 支气管扩张、慢性阻塞

性肺疾病者患 NTM-PD 危险性增加主要考虑其呼吸道不同程度受损,导致呼吸道通过纤毛活动及分泌黏液阻挡或排除外界有害微生物的屏障作用减弱缺失,免疫功能降低,吞噬细胞功能下降,为 NTM 提供一个生长增殖环境<sup>[14]</sup>。

综上所述,NTM-PD 与肺结核患者的临床特征有一定差异,其咳嗽、咯血、胸部 CT 空洞、PPD 试验阴性和弱阳性、对抗结核药物一种或以上耐药、耐 HR、痰涂片阳性表现更多,而年龄大于或等于 45 岁、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、肺内薄壁空洞者患 NTM-PD 风险性显著增加。

## 参考文献

- [1] 刘汝建,王进. 浅谈非结核分枝杆菌肺病的流行及诊断[J]. 中国继续医学教育,2017,9(2):63-64.
- [2] 林爱清,杨效光,刘国利,等. 非结核分枝杆菌肺病误诊讨论[J]. 临床误诊误治,2016,29(9):8-10.
- [3] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[J]. 中国医刊,2016,51(3):21-24.
- [4] 陈大川,王在义. 肺结核诊断的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2016,21(1):145-148.
- [5] WYROSTKIEWICZ D, SZTURMOWICZ M, BARTOSZUK I, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a patient with COPD and bronchiectasis, with radiological signs of lung tumor[J]. Advan Res Med,2018,86(1):17.
- [6] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[J]. 中国医刊,2016,51(3):21-24.
- [7] KIM C, PARK S H, OH S Y, et al. Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. Mycobacterium tuberculosis lung disease in HIV-negative patients with cavities [J]. PLoS One, 2017, 12 (3): e0174240.
- [8] VAN INGEN J, AKSAMIT T, ANDREJAK C, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement[J]. Europ Res J,2018,51(3):1800170.
- [9] 余庭山,沈晓兰,龙显荣,等. 非结核分枝杆菌肺病与耐药药肺结核的 CT 影像对比分析[J]. 天津医药,2017,45(6):74-77.
- [10] 李芳,贺伟,周新华,等. 非结核分枝杆菌肺病和活动性肺结核的高分辨率 CT 表现异同性分析[J]. 中国防痨杂志,2018,40(5):499-505.
- [11] 姚景江,贺亚琼,张亚林. 非结核分枝杆菌肺病的临床与 MSCT 表现[J]. 中国医学影像技术,2017,33(3):99-103.
- [12] 郭明日,张丽霞. 非结核分枝杆菌病实验室诊断技术及药敏试验研究进展[J]. 淮海医药,2017,35(2):246-249.
- [13] MENCARINI J, CRESCI C, SIMONETTI M T, et al. Non-tuberculous mycobacteria; epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease [J]. Epid Infect, 2017, 145 (3): 515-522.
- [14] CAVERLY L J, CARMODY L A, SARAH-JANE H, et al. Culture-independent identification of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis respiratory samples [J]. PLoS One,2016,11(4):e0153876.

(收稿日期:2019-02-08 修回日期:2019-05-29)

(上接第 3472 页)

- [4] 结核产生的危险因素分析[J]. 江苏医药,2016,42(16):1776-1778.
- [5] 张颖,罗会秋,李聪,等. 中西部肺结核住院患者新农合保障水平分析;以湖北 A 地和贵州 B 地为例[J]. 中国卫生事业管理,2015,32(10):775-777.
- [6] 叶秋月,许文兵,刘晓清,等. T-SPOT、TB 在肺结节病与肺结核鉴别诊断中的应用价值[J]. 基础医学与临床,2014,34(4):527-530.
- [7] SCHUURMANS M M, ELLMANN A, BOUMA H, et al. Solitary pulmonary nodule evaluation with 99mTc-methoxy isobutyl isonitrile in a tuberculosis-endemic area [J]. Europ Res J,2007,30(6):1090-1095.
- [8] 雷晴,彭波,龙飞,等. 孤立性肺结节与肿瘤标记物动态水平的相关性研究[J]. 四川医学,2016,37(6):588-590.

- [9] WANG W, LIU M, WANG J, et al. Analysis of the discriminative methods for diagnosis of benign and malignant solitary pulmonary nodules based on serum markers [J]. Oncol Res Treat,2014,37(12):740-746.
- [10] CEDRÉS S, NUÑEZ I, LONGO M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Clin Lung Cancer,2011,12(3):172-179.
- [11] KAGOHASHI K, SATOH H, ISHIKAWA H, et al. A re-evaluation of squamous cell carcinoma antigen (SCC) as a serum marker for non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol,2008,25(2):187-189.

(收稿日期:2019-02-02 修回日期:2019-05-27)