

非结核分枝杆菌肺病的临床病理特征及分子病理研究

戈 瑶

乐山职业技术学院 四川乐山 614000

摘 要：非结核分枝杆菌（NTM）肺病作为一种由非结核分枝杆菌引起的慢性肺部感染，在全球各国公共卫生领域都备受关注。本综述主要针对非结核分枝杆菌肺病的临床病理特征及分子病理相关研究进度展开探究。首先阐述了NTM的基本概念和分类方法，分析了NTM肺病的主要临床表现症状、体征及影像学特征。对NTM肺病的组织病理学特点、细胞学特征进行了分析，探讨了目前较为常用的诊断标准和方法。在分子病理研究部分，本综述探讨了基因组特征、蛋白质组学分析、关键分子及信号通路与疾病进展之间的关系。对NTM肺病未来在临床上的应用前景进行了展望，希望能为相关领域的研究人员提供参考。

关键词：非结核分枝杆菌；肺病；病理特征；分子病理

引言

非结核分枝杆菌（NTM）肺病是由非结核分枝杆菌引起的慢性、逐渐进展的肺部感染疾病，近年来受多方面因素的影响，NTM的发病率在全球范围内显著增加。NTM包括多种病原菌，其种类繁多且致病性各异，因此针对该疾病的诊断和治疗面临着多方面的挑战。随着诊断技术的进步和免疫抑制人群数量的增多，尤其在高龄和免疫功能下降的患者中，该疾病的诊断和护理研究备受业界关注。深入研究NTM肺病的临床病理特征及分子机制，有助于理解其病理生理基础，推动诊断方法和治疗策略的创新，保证患者的生活质量。因此，有必要对NTM肺病的临床表现、病理特征及其分子生物学机制相关的研究进展进行深入了解。

一、非结核分枝杆菌（NTM）概述及分类

非结核分枝杆菌（NTM）主要是指除结核分枝杆菌复合群（MTBC）和麻风分枝杆菌外的相关分枝杆菌。NTM广泛存在于自然环境中，因此人类接触NTM的机会极大。孔娇（2023）指出，这类细菌有多种共同特征，其中比较典型的有耐酸性、对常规抗生素的耐药性较强等。同时其种类繁多，病原性和生态习性存在较大差异。目前已知的NTM种类超过170种，其中部分是伺机性病原体，可以在免疫功能受损的人群中引发疾病。但是，即使在免疫功能

正常的人群中，部分NTM也可以引起严重的肺部感染。

关于NTM的分类，基于生理学特征和分子学特征的方法被业界广泛认可。黄莉雅（2023）提到，通过16S rRNA基因序列分析，可以将NTM准确区分至种或亚种水平，这为了解不同NTM的致病机制和流行病学提供了重要参考。她强调了NTM分类的复杂性，并指出高通量测序技术的发展将进一步反映在不同NTM之间的遗传差异与进化关系。

按照生长特性，NTM可以分为快速生长型和慢速生长型两大类。快速生长型如鸟型分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌，通常在体外培养中3-7天内即可见到明显生长。而慢速生长型如海洋分枝杆菌等，则需要数周甚至数月才能在培养基上形成菌落。

二、非结核分枝杆菌肺病的临床病理特征

（一）主要临床表现症状

非结核分枝杆菌肺病（NTM-LD）的临床表现因患者的免疫状态和感染的NTM种类不同而有所差异。总体来说，其症状常表现为慢性且非特异性，比较典型的有持续性咳嗽、咳痰、乏力、体重下降、夜间盗汗和间歇性发热等。丘桂桂（2023）指出，NTM-LD常见于老年人，尤其是已有COPD、囊性纤维化和肺结节病等基础肺部疾病的患者。陈宇飞，宋其生（2023）在研究中指出，免疫抑制状态是引发NTM-LD的主要风险因素，即免疫功能低下的HIV感染者和器官移植接受者更容易感染NTM。另外，部分患者可能出现血痰甚至大咯血，需要紧急医疗干预。虽然这些症状缺乏特异性，但长期存在的慢

作者简介：戈瑶，女，汉，四川犍为，本科，讲师，病理学，乐山职业技术学院，邮编：614000。

性症状与恶化趋势常提示医生考虑NTM感染的可能。

（二）体征及影像学特征

在体征和影像学方面，NTM-LD同样缺乏典型表现。体格检查通常只能发现一些非特异性的体征，如呼吸音减弱、湿性啰音或干性啰音等。因此，在该疾病的诊断中，影像学检查是非常重要的方法，尤其是高分辨率CT（HRCT）扫描对诊断和评估疾控至关重要。刘超，刁婷婷，李晓非（2023）提到，HRCT常显示结节、支气管柱塞、树芽征、空洞、气腔等多种病变形态。同时部分患者还可能出现气道扩张、多发性小叶不张或实变区域。这些影像学特征对于不同种类NTM感染的鉴别诊断和治疗有一定指导意义。

（三）病理学特征-组织病理学特点

在组织病理学层面，NTM-LD通常表现为慢性肉芽肿性炎症。这种炎症反应通常伴有朗飞细胞、多核巨细胞以及中央坏死区，并可见含有酸碱杆菌特别染色阳性的分枝杆菌。在某些病例中，还可以观察到纤维化和坏死灶，这些组织病理学特点对于确诊和评估疾病进展具有重要意义。除此之外，通过组织活检，可以提供进一步的病原学证据，支持NTM感染的诊断。

（四）细胞学特征

在传统的诊断技术条件下，一般是通过痰液或支气管洗液的采样进行直接涂片染色。在这方面的研究中，可以采用Ziehl-Neelsen染色法，直观观察耐酸性细菌（AFB），虽然其敏感性较低，但仍被广泛应用。另外新型分子生物学技术如PCR的引入，也可以提高检测的灵敏度和特异性。但需要注意的是，细胞学检测可能受到样本质量和实验条件等多种因素影响，因此常需结合其他诊断方法以提高准确度。

（五）诊断标准及方法-临床诊断

综合考量上述临床表现及实验室检查结果，目前国际上通用的一套诊断标准由美国胸科学会（ATS）和传染病协会（IDSA）共同制定。这套标准包括：有慢性相关症状出现；胸部影像学异常；以及两次以上痰液培养阳性或一次支气管镜刷子培养阳性等。将多种诊断手段结合起来，包括影像学检查、微生物学检测和分子生物学工具，有助于提高早期诊断的准确率，便于及时展开针对性治疗。

三、非结核分枝杆菌肺病的分子病理研究

（一）分子病理学研究进展-基因组特征

在分子病理学的研究中，基因组学的相关研究进展

为非结核分枝杆菌（NTM）肺病的致病机制和耐药性研究提供了新的视角。不同NTM种类的基因组在大小、GC含量及基因数目上存在比较明显的差异，这些差异直接影响其致病能力和生态适应性。比如有基因组分析表明，二者在携带抗生素耐药基因和毒力基因方面有明显差异，*M. abscessus*的基因组中广泛地存在着与抗生素耐药相关的基因片段，因此对多种常用抗生素耐药，这也是临床治疗中的主要挑战之一。

（二）蛋白质组学

随着蛋白质组学技术的发展，科学家们可以通过高通量质谱技术对NTM进行深入研究，以发现潜在的致病蛋白和生物标志物。近年来，有学者利用标签定量蛋白质组学对MAC进行了全面蛋白质鉴定，发现其中一些独特蛋白质可能与该菌的毒力和药物耐受性密切相关。这些蛋白质有助于了解NTM引发肺部感染的具体过程，还可以作为新型诊断工具或治疗靶点应用于临床。质谱分析是进行蛋白质组学研究的主要技术之一。通过质谱技术，可以鉴定不同的情况，这些蛋白在感染前后或健康与患病状态下具有明显差异。比如在临床研究中，一些关键蛋白质被发现与铁代谢、细胞壁合成以及应激响应密切相关。这表明MAC在适应宿主环境及引发慢性感染时，需要特定的蛋白质调节其生理功能。除此之外，利用稳定同位素标记技术（如SILAC）和标签定量技术（如TMT），研究者可以更精确地比较健康组织和受感染组织中蛋白质的表达差异。通过SILAC技术进行详细蛋白质组分析，发现了一些在细菌应激响应和毒力因子方面表达显著的蛋白质。进一步功能验证显示，这些蛋白与细菌在酸性环境中的生存能力及其对宿主免疫逃避机制有直接关系。

除了鉴定表达差异的蛋白质外，蛋白质组学还用于研究NTM对抗生素耐药性的分子基础。一些抗药性相关的蛋白质，如Adk、PBP1a等，在耐药临床株中高表达。这些抗药性相关蛋白为开发新的抗耐药性疗法提供了潜在目标，从而有助于应对日益严重的NTM耐药问题。

总体来看，蛋白质组学技术使我们能够系统了解NTM肺病的复杂分子基础，有助于发现新型诊断标志物和治疗靶点。随着技术不断进步和数据积累，将蛋白质组学数据与其他“组学”数据整合，能够构建更全面的疾病图谱，为个体化诊疗和精准医学奠定坚实基础。通过这些多层次、多维度的研究手段，我们将能够更深入地理解NTM肺病的分子机制，并为临床治疗策略提供科

学依据。

(三) 关键分子及信号通路-相关基因及其功能

研究发现, 与其他许多细菌一样, NTM也通过复杂的信号通路调控其生存、繁殖和致病过程。通过CRISPR-Cas9技术敲除这两个基因后, NTM的生长速率明显下降; 进一步的动物模型实验也显示, 其致病性显著降低。这提示PknB和ErdI信号通路可能是未来开发抗NTM药物的重要靶点。

(四) 信号通路在疾病进展中的作用

信号通路在NTM引起的慢性肺部感染中扮演着复杂且重要的角色, 其具体作用机制尚未完全阐明, 但已有研究指出, 某些特定信号分子如NF- κ B、MAPK和PI3K/Akt等在炎症反应调控及细菌防御机制中发挥了重要作用。通过深入探究这些信号通路在NTM与宿主细胞相互作用中的功能, 可以发现这些信号通路不仅参与了炎症反应的发起和维持, 还可能影响到宿主细胞对抗感染应答的强弱。

四、非结核分枝杆菌肺病的临床病理特征及分子病理研究趋势

(一) 当前研究的局限性

虽然在非结核分枝杆菌(NTM)肺病的临床和分子病理研究方面已经取得了比较明显进展, 仍然存在许多局限性。首先业界对NTM致病机制认识的不完全, 特别是在复杂宿主-病原体相互作用方面。由于NTM种类繁多且各自具有独特的生态习性和致病特性, 很难通过单一模型或方法进行全研究。此外, 在临床诊断中, 现有的影像学 and 微生物学技术虽然提供了基本诊断工具, 但其诊断敏感性和特异性仍然不够, 容易导致漏诊或误诊。

(二) 未来研究方向-分子靶向治疗

未来在NTM肺病的治疗研究中, 分子靶向治疗有望成为一个重要的发展方向。鉴于不同种类NTM对标准抗生素疗法显示的高耐药性, 基于基因组与蛋白质组学的发现, 靶向特定分子信号通路或关键蛋白质的新疗法可能更为有效。

(三) 早期诊断的新方法

尽早识别和诊断NTM肺病能提高治疗成功率, 同

时也将有助于减少疾病传播。近年来, 临床中出现了结合微流控芯片技术和高灵敏度PCR检测的新方法, 该方法很大程度上提高了NTM的早期检出率。而下一代测序(NGS)技术, 也为精准检测提供了更多可能性。通过对患者样本进行全基因组或转录组测序, 可以快速、准确地鉴定NTM种类, 并预测其可能携带的耐药基因, 为临床治疗方案的制定提供重要依据。

(四) 临床应用前景

在未来几年内, 基于现有进展开展的新型诊断工具和治疗策略将更广泛地应用于临床。目前已有部分新的抗NTM药物进入临床试验阶段, 它们针对的是传统抗生素难以治愈的复发性和耐药性病例。通过联合使用新旧抗生素, 并辅助运用免疫调节剂, 有望大幅提升疗效。此外, 大数据和人工智能技术也正在被引入, 以优化治疗决策, 进一步提高患者管理水平。

结语

综上所述, 虽然现有研究在NTM肺病的病理与分子机制方面已取得了重要进展, 但未来仍需突破许多科学与技术上的瓶颈。通过推动分子靶向治疗、开发新型早期诊断方法、应用大数据和人工智能等手段, 我们有望在不久的将来大幅度改善对该顽固性疾病的控制和管理, 提高患者的生活质量和预后结果。

参考文献

- [1]孔娇.宏基因组二代测序技术在非结核分枝杆菌肺病中的诊断价值[D].浙江中医药大学, 2023.
- [2]黄莉雅.非结核分枝杆菌肺病的临床分析和疗效研究[D].海南医学院, 2023.
- [3]丘桂桂.益肺健脾方治疗非结核分枝杆菌肺病(气阴两虚型)临床疗效观察[D].浙江中医药大学, 2023.
- [4]陈宇飞, 宋其生.大连地区非结核分枝杆菌肺病患者流行病学及临床特点研究[J].中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(8): 28-32.
- [5]刘超, 刁婷婷, 李晓非.2012-2022年云南地区非结核分枝杆菌肺病感染情况及耐药性分析[J].云南医药, 2023, 44(5): 10-14.