

·综述·

非结核分枝杆菌的分布和生长影响因素及其传播途径研究

王桂荣 黄海荣

【摘要】 目前文献报道证实的非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)及其亚群有 170 多种。人类接触的环境中 NTM 无处不在,包括自然界的水环境、城市供水系统、饮用水系统、灰尘和土壤等。环境中的 NTM 对于人类和动物是重要的条件致病菌。为提高对 NTM 的认识,作者综述了 NTM 在环境中的分布和影响因素,以及减少 NTM 暴露量的方法等。

【关键词】 非结核分枝杆菌; 环境微生物学; 疾病传播; 综合预防

Habitats, factors influencing distribution and pathway of transmission of nontuberculous mycobacteria WANG Gui-rong, HUANG Hai-rong. National Clinical Laboratory on Tuberculosis, Beijing Key Laboratory for Drug Resistant Tuberculosis Research, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Institute, Beijing 101149, China

Corresponding author: HUANG Hai-rong, Email: huanghairong@tb123.org

【Abstract】 The nontuberculous mycobacteria (NTM) group currently encompasses over 170 individual species that are important environmental opportunistic pathogens of humans and animals. The NTM are normal inhabitants of a variety of environmental habitats that are shared with humans, including natural waters, drinking water distribution systems, dust, and soils. In this review, we describe the distribution of NTM in the environment, factors influencing their distribution and methods to reduce numbers of NTM, in order to enrich of our understanding of the NTM.

【Key words】 Nontuberculous mycobacteria; Environmental microbiology; Disease transmission; General precautions

非结核分枝杆菌(Nontuberculous Mycobacteria, NTM)系指除结核分枝杆菌复合群(包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、BCG、非洲分枝杆菌、田鼠分枝杆菌、山羊分枝杆菌、*canettii* 分枝杆菌、*pinnipedii* 分枝杆菌和 *munzi* 分枝杆菌)和麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌^[1]。NTM 按其生长速度,可分为快速生长型(菌落形成时间短于 7 d)和缓慢生长型(菌落形成时间等于或长于 7 d)^[2]。目前文献报道证实的 NTM 及其亚群有 170 多种 (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>), NTM 主要表现为腐物寄生、共栖和共生。人类接触的环境中 NTM 无处不在,包括自然界的水环境、城市供水系统、饮用水系统、灰尘和土壤等^[3-4]。环境中的 NTM 对于人类和动物都是重要的条件致病菌。为提高对 NTM 的认识,现将 NTM 在环境中的分布、生长影响因素、传播途径,以及减少 NTM 暴露量的方法综述如下。

一、人类感染 NTM 的危险因素

NTM 均为条件致病菌,人类感染 NTM 的危险因素包括以下几个方面^[1]:(1)免疫力下降:主要是由于 HIV 感染、癌症、化学治疗和移植后的免疫抑制等;(2)基础肺病:包括慢性阻塞性肺疾病、尘肺、硅肺,以及结核病病史等;(3)胸部结构改变;(4)饮酒;(5)吸烟;(6)囊性纤维化跨膜电导调节蛋白或 α -1-抗胰蛋白酶基因发生突变;(7)老年。

在发达国家中由于免疫抑制剂使用和老年人比例升高,以及危险人群(如囊性纤维化患者)寿命延长,NTM 疾病的发病率也随着升高。

二、NTM 在环境中的分布

NTM 存在于多种环境中,包括天然水、生活用水、土壤、气溶胶、原生动物等。在科赫发现结核分枝杆菌后不久,就从环境中分离到了 NTM^[5],随后世界范围内从各种环境中分离到多种 NTM。

(一) 水环境

1. 天然水:从湖泊、池塘、河流和小溪等处的天然水中均分离到了大量 NTM^[6-7],流经酸性沼泽地、北方森林和泥炭土的水源中可能含有大量 NTM^[2]。天然水中代表性的菌种有鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、海分枝杆菌和溃疡分枝杆菌。此外,还分离到了很多其他菌种,如苏加分枝杆菌,土分枝杆菌、戈登分枝杆菌、偶然分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、浅黄分枝杆菌,金黄分枝杆菌,瘰癧分枝杆菌和耐寒分枝杆菌等。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.10.016

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2014-3-084);首都医科大学基础-临床科研合作基金(16JL75)

作者单位:101149 首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所 国家结核病临床实验室 北京市耐药结核病研究重点实验室

通信作者:黄海荣, Email: huanghairong@tb123.org

蔡林等^[8]从北京市 30 份养鱼水中分离出 35 株分枝杆菌,包括海分枝杆菌、戈登分枝杆菌、龟-偶发分枝杆菌复合群等。

水中 NTM 的菌种类型随时间推移也会发生变化。如以往在水中可分离到瘰癧分枝杆菌,但近年来从水中未分离到瘰癧分枝杆菌^[6]。与此相一致的是,1970 年以前儿童颈部淋巴结炎的病原体大部分是瘰癧分枝杆菌^[9],而 1975 年之后儿童颈部淋巴结炎的病原体则主要是鸟分枝杆菌^[5]。

2. 生活用水:含有 NTM 的水源有可能被用于生活用水,从生活用水中分离到了种类繁多的 NTM,代表性的菌种有鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、海分枝杆菌、戈登分枝杆菌和偶然分枝杆菌等。此外,还分离到了 40 多种其他菌种^[6,10-12]。

杨怀霞^[13]调查了上海地区环境水与自来水系统中 NTM 的分布,结果显示,上海地区环境水 NTM 污染较严重,在环境水中戈登分枝杆菌较常见、而在饮用水中堪萨斯分枝杆菌与戈登分枝杆菌较常见。罗道泉等^[14]调查了深圳环境中 NTM 的分布情况,结果显示在医院污水、居民区明沟污水、农贸市场污水中均存在较多 NTM,应引起重视,以便采取有效措施,保护人们身体健康。

在饮用水系统中存在多种 NTM,主要是由于 NTM 对氯和消毒剂等具有较强的抵抗力^[15]。因为使用常规剂量的臭氧或氯对饮用水进行消毒时,可杀灭大部分其他微生物,但并不能杀灭 NTM,反而使饮用水系统中的 NTM 富集。其次,NTM 易于形成生物膜,可使 NTM 存在于流动系统中,并有利于提高 NTM 对消毒剂的抵抗力。此外,NTM 具有非凡的饥饿生长能力,即使在营养匮乏的自来水中也可生存。而且 NTM 具有极强的环境耐受力,使其在热水系统、温泉和冰中均可存活。

(二) 土壤

土壤中也存在种类众多的 NTM,鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、偶然分枝杆菌和玛尔摩分枝杆菌是经常能从土壤中分离到的菌种,同时这些菌种也常从灰尘中分离到^[16-19]。北半球的针叶林和美国西南部的酸性沼泽地中均含有大量 NTM,这可能是由于 NTM 适于生长于酸性环境中,而且腐殖质和棕黄酸可促进 NTM 生长^[4]。

(三) 生物膜

生物膜可能是 NTM 的重要源头,也是 NTM 能够长期留存于流动系统中的基础。鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌是经常能够从生物膜中分离到的菌种^[6,20-21]。在生物膜中 NTM 的浓度可高达 10 000~100 000 CFU/cm²^[6]。供水系统的管道长达上千米,悬浮液中的 NTM 有可能不是来源于水源,而是从生物膜中夹带而来。这也与一些现象一致,如饮用水系统的地下水水源中不含有 NTM,但在饮用水系统中存在定植 NTM。

(四) 医疗器械

有很多关于 NTM 引起医源性感染的报道,如外科手术器械和支气管镜或透析装置污染 NTM 均可引起医源性感染。从医疗器械中分离到了鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、龟

分枝杆菌、戈登分枝杆菌和蟾蜍分枝杆菌等多种 NTM,血液制品中还分离出了 *M. mucogenicum*^[22-24]。医疗器械中出现 NTM 主要是由于 NTM 对消毒剂具有较强的抵抗力。

(五) 金属去除液

金属去除液是一种有机乳液,用于冷却金属切割和金属磨削工具,同时可冲走小的金属碎片。从金属去除液中分离到的第一种 NTM 为 *M. immunogenum*,金属去除液中的 *M. immunogenum* 在汽车工人中引起了超敏性肺炎^[25]。另外从金属去除液中还分离到了其他菌种,如龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和 *M. diernhoferi*^[26-27]。

(六) 原生动物

NTM 可与水环境中自由生长的阿米巴和其他原生动物相互作用^[25]。鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、瘰癧分枝杆菌、海分枝杆菌、猿分枝杆菌、草分枝杆菌、耻垢分枝杆菌、偶然分枝杆菌、戈登分枝杆菌、溃疡分枝杆菌和龟分枝杆菌等可在原生动物中存活或生长^[28-30]。

NTM 与原生动物相互作用是非常重要的,可能原因有:(1)有利于 NTM 的传播:很多原生动物可以吞噬细菌,细菌在原生动物体内存活有利于细菌在水中的传播。与在培养基上生长的鸟分枝杆菌相比,在阿米巴体内生长的鸟分枝杆菌对阿米巴、人类上皮细胞、吞噬细胞及小鼠肠道的侵袭力更强,因此原生动物还可作为 NTM 消化道传播的载体^[31]。(2)增强 NTM 对抗菌药物的抵抗力:原生动物可保护体内 NTM 抵抗外界的不利环境^[32]。(3)帮助 NTM 度过生存饥饿和毒力压力:在原生动物成囊时 NTM 可生存于包裹中,而脱囊时 NTM 又被释放出来,所以原生动物的包裹可作为 NTM 度过生存饥饿和毒力压力的载体。可见,在 NTM 发病机制的进化方面原生动物起着非常重要的作用,NTM 在原生动物体内的感染复制,促进了 NTM 在动物细胞内的生存。

三、影响 NTM 在环境中分布的因素

NTM 的生理学特征,如生长缓慢、细胞壁渗透性差、表面疏水性、对极端环境适应性强、温度耐受范围广和细胞内生长等,是决定其环境分布的主要因素。

(一) 生长缓慢

由于 NTM 仅具有 1 套(慢生长型)或 2 套(快生长型) 16S rRNA 顺反子、具有渗透性差的富脂细胞壁,以及合成长链分枝菌酸所需能量成本高,导致其生长速度缓慢^[1]。由于 NTM 生长缓慢,一般认为与其他细菌相比 NTM 应该不具有竞争优势,但在自然环境中 NTM 分布却很广泛。这是因为在营养丰富环境中 NTM 确实不具有竞争优势,但在条件恶劣的极端环境中,这些特征可使 NTM 具有更高的适应性,从而可在极端环境中生存和繁殖。

生长缓慢还有一个优势就是使 NTM 对抗生素具有更强的耐受性。抗生素对快速生长的细胞具有较高的杀菌效果,部分原因是由于抗生素通过选择性抑制细胞过程而起到杀菌作用,如抑制细胞壁的合成,抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成。抑制了一个细胞的生长过程,可导致其他过程不平

衡而引起细菌死亡。在有抗生素存在的情况下,快速生长细菌出现不平衡生长而导致死亡;但无论在快生长型还是在慢生长型 NTM 中,由于它们生长缓慢,失衡可以被抵消掉,在出现致病事件前有充足的时间使它们能适应变化的环境。

(二) 细胞壁渗透性差

该特征使 NTM 对许多抗生素与消毒剂天然耐药,而且该特征还使 NTM 在感染动物或原生动物后更容易在细胞内存活。由于细胞壁中含有大量脂质,使 NTM 具有抗酸性,而且使 NTM 具有细胞表面疏水性^[33]。

(三) 细胞表面疏水性

NTM 的细胞表面疏水性使其易于吸附于物体表面,而且易于形成生物膜。细胞表面疏水性是 NTM 出现于饮用水和家用管道系统中的主要因素。快生长型和慢生长型 NTM 定植于饮用水系统均是通过吸附于进入净化厂的微小颗粒物质上,然后在管道系统中形成生物膜^[6,10]。疏水性导致的表面吸附作用可防止 NTM 被冲走。此外,生长缓慢和对消毒剂抵抗力强将导致 NTM 可在饮用水系统中生存、生长和长期存留。消毒剂可杀死环境中 NTM 的竞争者,因此对营养需求较低的 NTM 起到了选择性存活作用^[34]。生物膜的形成还可导致 NTM 对抗生素的抵抗力增强。综合以上因素导致了饮用水系统中离净化厂越远的地方 NTM 数量越多^[6]。

(四) 可利用多种碳源和氮源

NTM 可利用广泛的碳源和氮源,醋酸盐、甘油、葡萄糖、丙酮酸盐、柠檬酸盐和丙醇可作为单一碳源^[35];氨基酸、氨、硝酸盐和亚硝酸盐可作为氮源。NTM 中含有糖酵解途径、三羧酸循环、乙醛酸分路中的酶和多种水解酶^[36]。NTM 可使用多种碳源和氮源并含有多种水解酶,保证了 NTM 可在各种环境中生存。

(五) 环境适应力强

1. 可生长于低 pH 值环境:NTM 具有抗酸特性,基本上全部 NTM 均适于生长于酸性环境中,基本上没有 NTM 可在 pH 值高于 7.5 的碱性环境中生长。

2. 温度耐受范围广:NTM 的温度耐受范围较广,鸟分枝杆菌和蟾蜍分枝杆菌可生长的温度范围为 10℃~45℃。医院热水系统中的鸟分枝杆菌较水源中的鸟分枝杆菌数量增加,一方面是由于残余消毒剂的水平较低,另一方面原因是鸟分枝杆菌可存活于热水加热器和热水管道中^[37]。除非热水加热器的温度保持在 50℃以上,否则 NTM 可在热水系统中增殖。

3. 可生长于低营养环境:NTM 可生长于营养匮乏的自来水中。

4. 对盐度耐药力强:从淡水和海水中均可分离出 NTM,鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌和瘰癧分枝杆菌既可在淡水中生存也可在盐浓度高达 2% 的淡盐水中生存,这些种类的 NTM 也可从江河入海口分离到^[38]。很多 NTM 包括堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、鸟分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌和偶然分枝杆菌可在海水中生存超过 3 个月,还有一些菌株可生

存长达 1 年^[4]。

5. 可在低氧水平下生长:尽管 NTM 为专性需氧菌,但在缺氧的供水终端、游泳池和按摩浴缸中均可分离到大量 NTM^[6],鸟分枝杆菌和胞内分枝杆菌可在 6%~12% 的氧水平下生长。

6. 细胞内生长:有些 NTM 可在原生动物体内存活,这对于 NTM 的传播和生存均有很大帮助。

四、NTM 的传播途径

NTM 感染主要是由于人类和 NTM 的生存环境存在重叠,导致人类常暴露于 NTM。但 NTM 为条件致病菌,只有在特定条件下 NTM 才能成为致病菌。NTM 的传播途径一般认为有 3 种^[4],即:雾化吸入、吞咽和吸入与伤口介入。

(一) 雾化吸入

NTM 在天然水、生活用水和土壤中广泛存在。在水中人类通过饮水、游泳、洗澡等暴露于 NTM,而且这些活动易于产生气溶胶,容易被人类吸入。在从水到空气形成微滴时易于形成气溶胶,在喷射的液滴中 NTM 的浓度是水体中的 1000~10 000 倍,而且相当大比例的微滴直径 $<5\mu\text{m}$ 可以直接进入肺泡^[39]。鸟分枝杆菌引起的肺部感染与暴露于淋浴^[40],以及热水浴缸和温泉^[41]的气溶胶有关,间接证明了 NTM 可通过气溶胶传播。此外,发生于汽车工人中的超敏性肺炎是由于在金属去除液的气溶胶中含有 NTM^[25]。

海水若被环境污染后,在振荡过程中可产生微滴,可被海风带到空气中形成气溶胶;喷泉的水大多是不流动的水,在喷射过程中易于产生水雾,漂浮在空气中,若喷泉水被 NTM 污染,也会给人类健康带来危险。

土壤中含有大量 NTM,表面疏水性使 NTM 易于吸附于土壤颗粒上,而在干土形成灰尘时很容易形成气溶胶,而传播给人类。

(二) 吞咽和吸入

食品^[42]和香烟^[43]也可能是 NTM 感染的来源。近年来,胃-食管反流病被认为可能是引起 NTM 肺病的一个中介^[44]。这是因为当 NTM 被吞咽后,胃-食管反流可导致 NTM 被吸入肺。由于 NTM 具有耐酸性,可在低 pH 值的胃中存活。儿童颈部淋巴结炎主要是由于患者摄入了被 NTM 污染的水源。

(三) 伤口介入

水中含有海分枝杆菌,海分枝杆菌可通过皮肤破溃处感染人类^[45]。NTM 也可通过伤口感染、注射后脓肿、外科手术和支气管镜检查或透析感染而引起医源性感染。NTM 引起医源性感染可能是由于以下原因:用污染的自来水冲洗消毒后的手术器械或内镜或支气管镜、使用了污染的冰和制冰机、手术器械中存在生物膜、使用 NTM 污染的溶液进行皮肤消毒或皮肤包扎等^[46-47]。

五、减少 NTM 暴露量的方法

由于治疗 NTM 引起的感染和疾病需要采用多种抗生素联合用药,疗程长并伴有不良反应^[48],因此非常有必要研究降低 NTM 暴露量的方法。首先,应避免采用常规的消毒

或灭菌方法,因为该方法可杀死大部分微生物但对 NTM 却无效,如此对 NTM 产生的选择性存活作用使环境中几乎没有了 NTM 的竞争者。若要有效杀死 NTM,氯的浓度需高于 1 mg/L,并且作用时间要大于 2 h^[49]。以下方法可减少环境中的 NTM 暴露量。

1. 降低饮用水的浑浊度:表面疏水性使 NTM 易于吸附于颗粒物上,因此 NTM 的暴露量与水体的浑浊度呈正相关^[19],降低饮用水的浊度则可减少 NTM 的暴露量。此外,地下水(如井水)中 NTM 的暴露量较低,因此选择一处洁净的地下水源也可以降低供水系统中的 NTM 暴露量。

2. 在水龙头和淋浴喷头安装细菌过滤器(孔径 $\leq 0.45 \mu\text{m}$):孔径足够小的细菌过滤器可阻挡 NTM 通过,降低 NTM 的暴露量,但滤器应经常更换,更换频率应至少每 3 周更换 1 次。滤器也为 NTM 的生长提供了理想场所,即使滤器中填充了杀菌物质,NTM 也可吸附并生长于滤器中的有机化合物上^[50]。

3. 紫外线照射:NTM 与大肠杆菌一样对短波长的紫外线敏感^[51],因此紫外线照射是降低饮用水系统、房屋和家用管道中 NTM 暴露量的有效方法。但需要引起注意的是紫外线照射可引起基因突变,应该检测存活菌株中突变体是否增加。

4. 将热水加热器的温度提高到 55 °C:NTM 可存活于热水加热器和热水管道中,因为它们的存活温度为 50 °C ~ 55 °C^[37]。若将热水加热器的温度提高到 55 °C 以上,则可降低 NTM 的暴露量^[37]。饮用和烹饪时,需煮沸(100 °C) 10 min 才能杀死 NTM。

总之,NTM 广泛分布于环境中,对人类和动物都是重要的条件致病菌。NTM 对抗生素和消毒剂的抵抗力强、易于形成生物膜、环境适应力强,主要通过吸入、吞咽、创伤等途径传播给人类,通过过滤、紫外线照射等可有效降低 NTM 的暴露量。

参 考 文 献

- [1] Wang G, Yu X, Liang Q, et al. Evaluation of a simple in-house test to presumptively differentiate *Mycobacterium tuberculosis* complex from nontuberculous mycobacteria by detection of p-nitrobenzoic acid metabolites. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80877.
- [2] Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17(1): 98-106.
- [3] Falkinham JO 3rd. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol*, 2009, 107(2): 356-367.
- [4] Falkinham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*, 2015, 36(1): 35-41.
- [5] Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis*, 1979, 119(1): 107-159.
- [6] Falkinham JO 3rd, Norton CD, LeChevallier MW. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and other Mycobacteria in drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67(3): 1225-1231.
- [7] Huaman MA, Ribes JA, Lohr KM, et al. Mycobacterium marinum Infection After Exposure to Coal Mine Water. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(1): ofv205.
- [8] 蔡林,陈雪,赵亭,等. 分枝杆菌在北京水源环境中的分布: *M. arupense* 国内首次报告. *临床皮肤科杂志*, 2008, 37(1): 13-16.
- [9] Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(4): 954-963.
- [10] Torvinen E, Suomalainen S, Lehtola MJ, et al. Mycobacteria in water and loose deposits of drinking water distribution systems in Finland. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(4): 1973-1981.
- [11] Heidarieh P, Hashemi Shahraki A, Yaghoobfar R, et al. Microbiological Analysis of Hemodialysis Water in a Developing Country. *ASAIQJ*, 2016, 62(2): 332-339.
- [12] September SM, Brözel VS, Venter SN. Diversity of nontuberculous Mycobacterium species in biofilms of urban and semiurban drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(12): 7571-7573.
- [13] 杨怀霞. 上海水中非结核分枝杆菌分布情况研究. 上海: 复旦大学, 2014.
- [14] 罗道泉,杨应周,林世平,等. 深圳市环境非结核分枝杆菌的初步调查. *中国热带医学*, 2006, 6(5): 759-760.
- [15] Le Dantec C, Duguet JP, Montiel A, et al. Chlorine disinfection of atypical mycobacteria isolated from a water distribution system. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68(3): 1025-1032.
- [16] De Groote MA, Pace NR, Fulton K, et al. Relationships between Mycobacterium isolates from patients with pulmonary mycobacterial infection and potting soils. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(12): 7602-7606.
- [17] Katila ML, Iivanainen E, Torkko P, et al. Isolation of potentially pathogenic mycobacteria in the Finnish environment. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1995, 98: 9-11.
- [18] Mendum TA, Chilima BZ, Hirsch PR. The PCR amplification of non-tuberculous mycobacterial 16S rRNA sequences from soil. *FEMS Microbiol Lett*, 2000, 185(2): 189-192.
- [19] Cheung PY, Kinkle BK. Mycobacterium diversity and pyrene mineralization in petroleum-contaminated soils. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67(5): 2222-2229.
- [20] Ashbolt NJ. Environmental (Saprophytic) Pathogens of Engineered Water Systems: Understanding Their Ecology for Risk Assessment and Management. *Pathogens*, 2015, 4(2): 390-405.
- [21] Liu R, Yu Z, Zhang H, et al. Diversity of bacteria and mycobacteria in biofilms of two urban drinking water distribution systems. *Can J Microbiol*, 2012, 58(3): 261-270.
- [22] Bennett SN, Peterson DE, Johnson DR, et al. Bronchoscopy-associated Mycobacterium xenopi pseudoinfections. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150(1): 245-250.
- [23] Takigawa K, Fujita J, Negayama K, et al. Eradication of contaminating Mycobacterium chelonae from bronchofibrescopes and an automated bronchoscope disinfection machine. *Respir Med*, 1995, 89(6): 423-427.
- [24] Sprecher H, Davidson S, Finkelstein R, et al. Mycobacterial contamination of a transfusion unit: lessons for blood product screening. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(3): 420-421.
- [25] Shelton BG, Flanders WD, Morris GK. Mycobacterium sp. as a possible cause of hypersensitivity pneumonitis in machine workers. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5(2): 270-273.
- [26] Khan IU, Selvaraju SB, Yadav JS. Occurrence and characterization of multiple novel genotypes of Mycobacterium immunogenum and Mycobacterium chelonae in metalworking fluids. *FEMS Microbiol Ecol*, 2005, 54(3): 329-338.
- [27] Kapoor R, Yadav JS. Expanding the mycobacterial diversity of

- metalworking fluids (MWFs): evidence showing MWF colonization by *Mycobacterium abscessus*. FEMS Microbiol Ecol, 2012,79(2):392-399.
- [28] Adékambi T, Ben Salah S, Khelif M, et al. Survival of environmental mycobacteria in Acanthamoeba polyphaga. Appl Environ Microbiol, 2006,72(9):5974-5981.
- [29] Ovrutsky AR, Chan ED, Kartalija M, et al. Cooccurrence of free-living amoebae and nontuberculous Mycobacteria in hospital water networks, and preferential growth of *Mycobacterium avium* in Acanthamoeba lenticulata. Appl Environ Microbiol, 2013,79(10):3185-3192.
- [30] Amisshah NA, Gryseels S, Tobias NJ, et al. Investigating the role of free-living amoebae as a reservoir for Mycobacterium ulcerans. PLoS Negl Trop Dis, 2014,8(9):e3148.
- [31] Skriwan C, Fajardo M, Hagele S, et al. Various bacterial pathogens and symbionts infect the amoeba Dictyostelium discoideum. Int J Med Microbiol, 2002,291(8):615-624.
- [32] Miltner EC, Bermudez LE. *Mycobacterium avium* grown in Acanthamoeba castellanii is protected from the effects of antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44 (7): 1990-1994.
- [33] Falkinham JO 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin Chest Med, 2002,23(3):529-551.
- [34] Norton CD, LeChevallier MW, Falkinham JO 3rd. Survival of *Mycobacterium avium* in a model distribution system. Water Res, 2004,38(6):1457-1466.
- [35] Tsukamura M. Numerical classification of 280 strains of slowly growing mycobacteria. Proposal of *Mycobacterium tuberculosis* series, *Mycobacterium avium* series, and Mycobacterium nonchromogenicum series. Microbiol Immunol, 1983,27(4): 315-334.
- [36] Höner Zu Bentrup K, Miczak A, Swenson DL, et al. Characterization of activity and expression of isocitrate lyase in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. J Bacteriol, 1999,181(23):7161-7167.
- [37] Santos R, Fernandes J, Fernandes N, et al. Mycobacterium parascrofulaceum in acidic hot springs in Yellowstone National Park. Appl Environ Microbiol, 2007,73(15):5071-5073.
- [38] Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med, 2015,36(1):13-34.
- [39] Parker BC, Ford MA, Gruft H, Falkinham JO 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of Mycobacterium intracellulare from natural waters. Am Rev Respir Dis, 1983,128(4):652-656.
- [40] Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, et al. *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. J Water Health, 2008,6(2):209-213.
- [41] Mangione EJ, Huitt G, Lenaway D, et al. Nontuberculous mycobacterial disease following hot tub exposure. Emerg Infect Dis, 2001,7(6):1039-1042.
- [42] Klanicova-Zalewska B, Slana I. Presence and persistence of *Mycobacterium avium* and other nontuberculous mycobacteria in animal tissues and derived foods: a review. Meat Sci, 2014,98 (4):835-841.
- [43] Eaton T, Falkinham JO 3rd, von Reyn CF. Recovery of *Mycobacterium avium* from cigarettes. J Clin Microbiol. 1995, 33 (10):2757-2758.
- [44] Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF. Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Chest, 2007,131(4):1166-1172.
- [45] Bonamonte D, De Vito D, Vestita M, et al. Aquarium-borne Mycobacterium marinum skin infection. Report of 15 cases and review of the literature. Eur J Dermatol, 2013, 23 (4): 510-516.
- [46] Anaissie EJ, Penzak SR, Dignani MC. The hospital water supply as a source of nosocomial infections: a plea for action. Arch Intern Med, 2002,162(13):1483-1492.
- [47] Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, et al. Mycobacterium chelonae wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. N Engl J Med, 1987,317(4):197-201.
- [48] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med, 2007,175(4):367-416.
- [49] Taylor RH, Falkinham JO 3rd, Norton CD, et al. Chlorine, chloramine, chlorine dioxide, and ozone susceptibility of *Mycobacterium avium*. Appl Environ Microbiol, 2000, 66 (4): 1702-1705.
- [50] Rodgers MR, Blackstone BJ, Reyes AL, et al. Colonisation of point of use water filters by silver resistant non-tuberculous mycobacteria. J Clin Pathol, 1999,52(8):629.
- [51] Tsukamura M, Dawson DJ. An attempt to induce Mycobacterium intracellulare from Mycobacterium scrofulaceum by ultraviolet irradiation. Microbiol Immunol, 1981,25(5):531-535.

(收稿日期:2016-04-07)

(本文编辑:范永德)