

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20245423

· 综述 ·

国外非结核分枝杆菌医院感染暴发的研究现状:1985—2023 年

张 慧

(四川大学华西医院医院感染管理部,四川 成都 610041)

[摘要] 非结核分枝杆菌在环境中广泛存在,可因医疗用水、器械污染等引起血流、皮肤和软组织感染,并导致感染暴发。本文通过在 PubMed 检索非结核分枝杆菌暴发事件相关的文献,总结分析 1985—2023 年国外非结核分枝杆菌医院感染暴发情况,以期在今后非结核分枝杆菌感染防控措施的制定和监管提供参考。

[关键词] 非结核分枝杆菌; 医院感染; 暴发

[中图分类号] R378. 91

Research status of healthcare-associated infection outbreaks of non-tuberculous *Mycobacteria* in foreign countries: 1985—2023

ZHANG Hui (Department of Healthcare-associated Infection Management, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Non-tuberculous *Mycobacteria* exists widely in the environment. Due to medical water and equipment contamination, it can cause bloodstream, skin and soft tissue infection, even lead to infection outbreaks. In this paper, healthcare-associated infection (HAI) outbreaks of non-tuberculous *Mycobacteria* in foreign countries from 1985 to 2023 were summarized and analyzed by searching HAI outbreak-related literatures from PubMed, providing reference for the formulation and supervision of non-tuberculous *Mycobacterium* HAI prevention and control measures in the future.

[Key words] non-tuberculous *Mycobacterium*; healthcare-associated infection; outbreak

非结核分枝杆菌(Non-tuberculous *Mycobacterium*, NTM)是除结核分枝杆菌和麻风杆菌以外的分枝杆菌总称。由于其在形态、染色等方面与结核分枝杆菌性状相似,又称非典型抗酸杆菌或非典型结核分枝杆菌。NTM 广泛分布于自然界,在水、土壤、尘埃、人及动物体内普遍存在,且对抗结核药物有较高耐药性。根据生长速度,可分为快生长型分枝杆菌(rapid growing NTM, RG-NTM)和慢生长型分枝杆菌(slow growing NTM, SG-NTM),以偶然分枝杆菌复合体、戈登分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌等最常见。目前,在环境和动物宿主中发现了大约 80 种引起疾病的 NTM。

近年来,NTM 感染的发病率和流行率在全球范围内不断上升,且时有暴发发生,已引起广泛关

注。日常生活中,美甲、修脚可引发博莱蒂分枝杆菌和马氏分枝杆菌感染^[1],城市供应自来水中曾检出猪分枝杆菌^[2]。2014 年 1 月 1 日,美国俄勒冈州卫生局指定肺外 NTM 疾病为需报告的疾病,通过监测,低成本发现并帮助控制了两起暴发^[3]。本文通过在 PubMed 检索 NTM 暴发事件相关的文献,总结分析 1985 年至今国外 NTM 医院感染暴发情况,以吸取经验教训,推动 NTM 医院感染防控措施的真正落实,减少其医院感染的发生,从而保障医疗质量安全。

1 透析相关的暴发案例

1.1 血液透析 1983 年,52% 的美国血液透析中心重复使用血液透析器。Bolan 等^[4]报道 1982 年 4—

[收稿日期] 2023-07-08

[作者简介] 张慧(1984-),女(汉族),四川省乐山市人,副主任护师,主要从事医院感染控制及教学相关工作研究。

[通信作者] 张慧 E-mail: chuchuhui@qq.com

11 月路易斯安那州一所血液透析中心 140 例患者中 27 例感染 RG-NTM, 其中菌血症 14 例, 软组织感染 3 例, 移植通路感染 1 例, 播散性疾病 9 例。在鉴定的 26 株分离株中, 25 株为龟分枝杆菌, 1 株为龟分枝杆菌样微生物。此次暴发从 31 个复用透析器中的 5 个患侧(血室)中检出 NTM, 这些被污染的透析器中, 3 个被检透析器中有 2 个甲醛浓度低于 2%。此次暴发表明, 使用复用透析器的血液透析患者可能存在感染 RG-NTM 风险, 并且常规培养方法可能无法识别, 因此对透析器进行有效的消毒极为重要。Bland 等^[5]调查 115 个血液透析中心发现, 83% 的水标本中分离出 NTM, 认为复用与乙型肝炎病毒感染或热原反应的发生率增加无关, 但复用所用的水与 NTM 感染暴发有关, 并指出消毒复用透析器时应提高甲醛浓度至 4%。

1.2 腹膜透析 军团菌、其他革兰阴性菌、NTM 和真菌, 是医疗机构用水中的常见病原体^[6]。因此, 建议对供水网络定期进行 NTM 监测, 并及时采取去污措施, 降低感染风险^[7]。

慢性肾衰竭的儿童发生腹膜透析导管相关的 NTM 感染较为罕见。然而有研究^[8]报道, 在日本爱知县儿童保健医疗中心的腹膜透析患者中有 5 例婴儿感染, 调查发现中心一间浴室的淋浴头周围固定植了 NTM, 提示医院热水系统是 NTM 感染的高风险因素, 需常规消毒特别是淋浴头周围, 另外导管出口部位也需规范管理。

2 耳鼻喉仪器

1987 年 5 月 5 日—9 月 15 日, 在路易斯安那州一个耳鼻喉科 A 诊室就诊的患者中, 发现了 17 例由龟分枝杆菌引起的中耳炎^[9], 从 A 诊室患者的耳部分离出 14 株龟分枝杆菌, 其中 13 株对氨基糖苷类高水平耐药。所有患者都有一个或多个鼓膜切开管或鼓膜穿孔, 其中 6 例患者中耳探查发现大量肉芽组织, 在 1 例乳突切除术后未愈合切口的组织切片上发现了多发肉芽肿和抗酸杆菌。从 A 诊室水源以及邻近城市的耳鼻喉科 B 诊室(NTM 暴发事件中患者曾就诊)中均发现了龟分枝杆菌和其他非结核分枝杆菌。但同一时期 B 诊室只发现了 1 例新增病例。A 诊室的耳科仪器是在超声波仪器中用自来水和液体洗涤剂清洗, 仪器里的水每周只换一次; 而 B 诊室的仪器, 则是使用后置于沸水中消毒。该暴发明确了龟分枝杆菌为中耳炎病原体, 并强调

耳鼻喉科器械在患者使用后应进行高水平消毒或灭菌, 以防止该病原体通过办公室环境传播给患者。

3 人工心肺机—热交换水箱(heater-cooler unit, HCU)

HCU 是心脏外科手术中用于调节血液温度的装置, NTM 可覆盖在其回路内的固有表面, 还可能产生气溶胶, 发散到整个手术间。奇美拉分枝杆菌是此类装置的常见污染菌, 该菌生长缓慢, 感染潜伏期长, 从手术日期到首次出现症状日期的中位数为 17 个月, 总病死率达 45.5%, 给流行病学调查、诊断、治疗带来巨大挑战^[10-11]。水污染(包括制冰)是造成心脏术后奇美拉分枝杆菌感染的主要原因, 防控措施主要包括: 建立使用记录, 形成可追溯体系; 使用无菌或除菌水(冰), 在使用中观察有无生物膜形成, 并根据厂家的产品清洁消毒方案实施清洁消毒工作; 热交换水箱尽量不放在手术间内(3T 类型的不可放在手术间内), 同时做好感染病例的监测追踪和环境卫生学检测工作, 及时发现微生物污染和聚集性病例。

3.1 瑞士 2013 年, 瑞士苏黎世大学医院首次报道了 2 例心脏外科手术后奇美拉分枝杆菌感染的病例^[12]。2011 年 6 月, 1 例患者因渐进性的呼吸困难前往就诊, 随后发现该患者于 2008 年植入的人工心脏瓣膜存在严重的闭合不全, 且瓣膜上分离出了奇美拉分枝杆菌。同年 7 月, 医院又接诊了 1 例不明原因发热患者, 细菌培养显示很可能也是奇美拉分枝杆菌。随机扩增多态性 DNA(RAPD)-PCR 表明, 此 2 株菌株具有亲缘关系。医院迅速组织调查团队, 搜寻所有在该院接受过心脏手术并感染了奇美拉分枝杆菌的患者, 并反复调查心脏手术间、麻醉准备间、心血管 ICU 和外科病房内的医疗行为, 同时对手术室、ICU、外科病房等场所的水源进行采样, 最终在心脏外科手术使用的热交换水箱中分离出奇美拉分枝杆菌。

Kaelin 等^[13]对 5 台新购的 LivaNova 3T™ 热交换水箱系统进行前瞻性监测和维护, 每月采集患者回路、心脏麻痹回路中的水和空气, 进行分枝杆菌培养, 结果 38.6%(170/441)的水标本中有 NTM 生长。NTM 检出率最高的是奇美拉分枝杆菌(120 株, 占 67.4%), 其次为戈登分枝杆菌(35 株, 占 19.7%)和副戈登分枝杆菌(17 株, 占 9.6%)。150 份空气样本中仅有 3 份(2.0%)生长 NTM。

2012 年, Sax 等^[14]研究显示, 2 例体外循环心

脏手术患者发生奇美拉分枝杆菌感染,对有感染风险的患者群体开展调查,结果发现,自 2006 年以来有 6 例男性患者伴有瓣膜心内膜炎或移植血管感染,术后潜伏期为 1.5~3.6 年,调查从心脏组织标本、血培养、其他活检标本,热交换水箱的水路及使用期间的空气标本中均培养出奇美拉分枝杆菌,且 RAPD-PCR 结果显示这些菌株为同源菌株。这起暴发事件为奇美拉分枝杆菌通过热交换水箱经空气传播提供了证据。

3.2 法国 Lecorche 等^[15]对使用 HCU 的医疗机构开展全国性流行病学调查,以寻找 2010 年以后发生奇美拉分枝杆菌感染病例,结果发现 23% (41/175) 的 HCU 检出鸟分枝杆菌复合体阳性,但仅 2 例患者感染了鸟分枝杆菌。89% (50/56) 的医疗机构采取了防控措施,14% (8/56) 的医疗机构遵循了制造商的维护建议。全基因组测序结果显示,临床分离株和 72% (26/36) 的 HCU 分离株有聚集性。

3.3 美国 Taylor 等^[16]探讨了肺外非结核分枝杆菌病 (extrapulmonary nontuberculous mycobacterial disease, ENTM) 的微生物学和临床特征,回顾性分析 2013—2017 年美国明尼苏达州心脏手术中因使用受污染的 HCU 以及注射受污染的激素导致 NTM 暴发的事件,4 个实验室共检出 490 株 ENTM,包括 31 种 NTM,最常见的是鸟分枝杆菌复合体 (31%),其次是龟分枝杆菌 (22%)、偶然分枝杆菌 (11%) 和脓肿分枝杆菌 (4%)。

Baker 等^[17]调查一所三级保健医院发生的脓肿分枝杆菌暴发事件,发病率从基线期 (2013 年 1—7 月) 的 0.7 例/10 000 住院日,上升至暴发第一阶段 (2013 年 8 月—2014 年 5 月) 的 3.0 例/10 000 住院日。暴发第一阶段 71 例患者中有 36 例 (51%) 为呼吸道培养阳性的肺移植患者,通过减少暴露于自来水的风险,发病率降至基线水平。暴发第二阶段 (2014 年 12 月—2015 年 6 月) 24 例患者中有 12 例 (50%) 为发生了侵袭性感染的心脏手术患者,分子指纹技术鉴定出 2 株脓肿分枝杆菌克隆株,其中 1 株来自一处医院新扩建部分的水源。最终,通过强化消毒、干预水源、HCU 使用无菌用水后,暴发得到控制。

2015 年 7 月,宾夕法尼亚州卫生部向美国疾病预防控制中心 (CDC) 通报了一所医院心胸外科患者中出现的 NTM 感染聚集性病例。Lyman 等^[18]随即进行了一项病例对照研究 (包括 11 例患者和 48 例对照) 以确定引起感染的原因,8 例 (73%) 患者临床标本鉴定为鸟分枝杆菌复合体 (MAC),感染可能是

由心脏外科手术中使用的 HCU 导致的。经过进一步调查,感染源头锁定为某医疗设备公司生产的 Stockert 3T 热交换水箱系统,调查发现 HCU 的储水设备污染,含有奇美拉分枝杆菌的循环水形成气溶胶,在散热扇的作用下扩散到手术室空气中,并在手术患者的胸腔内定植,最终造成感染。

关于原位心脏移植 (OHT) 和心室辅助装置 (VAD) 受者肺外 NTM 感染的流行病学数据和防控管理报道较少。2013—2016 年,美国杜克大学医学院暴发了因心脏手术使用 HCU 导致脓肿分枝杆菌感染,包括 10 例 OHT 患者和 7 例 VAD 患者,仅 8 例 (47%) 患者在诊断后存活超过 12 周,发病率和病死率高^[19]。

3.4 新加坡 新加坡国家心脏中心自 2016 年 8 月以来,一直按照厂商使用说明清洁和消毒 3 个 Stockert 3T HCU 和 4 个 Stockert 1T HCU。2017 年 1 月起,开始对 HCU 进行微生物学监测,包括抗酸杆菌 (AFB) 培养、铜绿假单胞菌培养、总菌落和总大肠菌群计数,结果发现 Stockert 3T 和 Stockert 1T 均被奇美拉分枝杆菌污染。在将 HCU 的菌落总数控制在可接受水平方面,保持 HCU 水箱是空的较增加消毒频率更有效。水箱应仅在使用时才装满,在程序结束时将水完全排干。应制定和实施 HCU 的监测和维护措施,以减轻患者的潜在感染风险^[20]。

3.5 英国 英国曾启动了一项紧急调查^[21]以评估心胸外科手术中奇美拉分枝杆菌感染的风险及与 HCU 的可能关联,结果显示,1/4 的心胸外科中心存在因热交换水箱导致奇美拉分枝杆菌感染的风险,18 例感染患者中 9 例死亡。2007—2015 年,这些患者在发病前 3 个月~5 年,在 11 所医院接受了瓣膜置换术,患者的感染风险从 2010 年的 0.2/10 000 人·年,增加到 2013 年的 1.65/10 000 人·年,手术后 2 年内感染率是之前的 9 倍 [率比, 9.08 95% CI (1.81~87.76)]。调查也在水和空气标本中检出奇美拉分枝杆菌和其他病原体,并证实带菌气溶胶是通过热交换水箱的裂缝释放出来的。

4 输注加热装置

用于输液、输血或 ECMO 设备的加热装置可能是导致 NTM 感染的来源。奥地利维也纳医科大学开展了一项研究,从 22 个独立输注加热装置 (infusion heating device, IHD) 水箱中采集 300~500 mL 的导热流体进行培养,分析 IHD 中的水是否受到细

菌污染,并确定 IHD 是否是医院感染传播的潜在来源^[22]。结果显示,导热流体在 22、36℃ 培养后均有细菌生长,铜绿假单胞菌是最常见的病原菌,占 13.64%(3/22);9.09%(2/22)的导流流体检出奇美拉分枝杆菌、皮氏罗尔斯顿菌和解甘露醇罗尔斯顿菌。

5 中心静脉导管

Kline 等^[23]调查 1998 年 8—11 月发生的一起导致 5 例骨髓移植患者和 1 例肿瘤患者黏液分枝杆菌菌血症暴发的原因,结果从医院的水槽、淋浴自来水、热水水源以及城市供水等水源中分离出 NTM。其中 1 例患者的血培养病原体与其之前入住病房的淋浴水培养病原体相同,患者洗澡时中心静脉导管受到淋浴水污染可能是导致感染的原因,在执行淋浴时应保护中心静脉导管的建议后,黏液分枝杆菌菌血症的发生率明显降低。

2011 年 10 月 15 日—2012 年 2 月 17 日,日本一所三级护理中心血液肿瘤病房发生了一起因 RG-NTM 引起的导管相关血流感染暴发事件,其中 4 例患者感染黏液分枝杆菌,1 例患者感染加那利群岛分枝杆菌^[24]。16S rRNA 基因测序显示,患者分离株(血源)和环境水源分离株完全一致。5 例患者中,急性髓性白血病 3 例,急性淋巴细胞白血病 1 例,再生障碍性贫血 1 例,其中有 4 例在发生血流感染前接受了脐血移植。所有发生血流感染的患者,均拔除了中心静脉导管,并在未使用抗菌药物治疗的情况下,通过加强护理,患者未再发热。该研究提示,对于免疫功能低下的患者,更应加强导管相关血流感染的防控,且拔管后不一定需要使用抗菌药物治疗。

6 生理盐水冲管

2018 年 7 月,A 医院向美国阿肯色州卫生部门上报了 3 例 RG-NTM 血流感染,9 月 5 日又报告了 6 例,均为来自 A 诊所的肿瘤患者^[25]。卫生部门于 9 月 7 日对 A 医院和 A 诊所开展现场调查和病历查阅,并对 A 诊所的环境和冲管液采样,由美国 CDC 对菌株进行全基因组测序(16S, *rpoB*)。5 月 20 日第 1 例 NTM 报阳,血培养持续阳性约 6 周,因此将 3 月 22 日开始接受化学治疗的患者定义为有暴露风险。卫生部门根据 A 诊所的化学治疗输液港随访门诊记录,向 A 诊所和 A 医院提供了所有暴露者的名单。进一步调查发现,截至 12 月 31 日,3 月

22 日—9 月 12 日在 A 诊所接受化学治疗的 151 例肿瘤患者中,有 52 例(34%)患者发生 NTM 血流感染,6 个未使用的生理盐水冲管液中检出与患者血培养同源的 NTM,鉴定菌株为新型分枝杆菌 FVL201832。诊所 A 自 9 月 12 日起改用预充生理盐水冲管后暴发终止。这次暴发,促使该州考虑新的州政策,包括将肺外 NTM 增加到疾病报告清单中,并对门诊肿瘤诊所加强监督。

7 手术

7.1 乳房整形术 NTM 可定植在人体头发、身体部位以及周围环境中,并导致乳房整形术后感染,并有人际传播的可能性。2003 年 8—11 月,以色列一所医疗中心收治了 15 例隆胸术后切口感染病例^[26]。病例对照研究结果提示,1 名外科医生与此次感染有关,同时环境筛查发现,患者的感染创面与该医生的眉毛、头发、脸、鼻子、耳朵、腹股沟和常使用的按摩浴缸中均分离出相同的分枝杆菌,并将此分枝杆菌命名为“按摩浴缸分枝杆菌(*Mycobacterium jacuzzi*)”。当该外科医生停止使用按摩浴缸,并用含有三氯生的洗发水清洁身体的毛发区域后,暴发终止。

RG-NTM 可污染消毒不充分的医疗器械,引起严重的术后皮肤和软组织感染。重视医疗器械的消毒及灭菌,使用 2% 戊二醛、0.2% 过氧乙酸、碘伏(聚维酮碘)、含氯消毒剂、4% 甲醛、6% 过氧化氢等消毒剂等,可防止大多数 NTM 感染的暴发^[27]。Green 等^[28]报道,纽约长老会医院/哥伦比亚大学医学中心在接受整容手术的妇女中暴发了 RG-NTM 感染,其中 1 例 55 岁女性在接受双侧缩乳术后感染了 RG-NTM,导致左乳房逐渐畸形,但直到首次手术 20 个月后才发现致病病原体。为协助及时诊断和治疗此类感染,提高医生的认知,该研究报道了该院 7 例 RG-NTM 感染的病理结果,并讨论了与这些感染相关的诊断和治疗挑战,如潜伏期延长,需进行抗酸染色和分枝杆菌培养,需手术和长期的抗菌药物治疗相结合。2013 年美国马里兰州健康及心理卫生署收到 2 例居民在多米尼加共和国 A 诊所因整容术感染 RG-NTM 的报告后,启动了一项多州调查,结果发现,13 例在诊所 A 进行手术的患者中有 12 例(92%)分离出脓肿分枝杆菌^[29]。

7.2 消脂治疗 消脂治疗是一种美容手术,通过注射药物到脂肪组织,使脂肪细胞凋亡,以去除局部脂肪,但可能引起皮肤软组织感染。委内瑞拉巴里纳

斯公立医院报道了一起有史以来与消脂治疗有关的最严重感染暴发事件,涉及 68 例患者,均在同一诊所接受消脂治疗后发生感染,但菌株分型技术显示,患者感染菌株与环境分离出的菌株并不一致,暴发原因可能是消脂产品受到污染^[30]。法国科德利埃学院^[31]发生了一起消脂治疗后因龟分枝杆菌导致严重皮下感染的暴发事件。调查显示,患者和环境的菌株同源,污染可能与使用自来水清洗注射装置有关。哥伦比亚也暴发了一起由龟分枝杆菌引起的消脂治疗相关皮肤感染^[32]。

7.3 文身 据梅奥诊所皮肤科报道,6 例患者在同一家文身机构接受同一名艺术家的文身后出现由龟分枝杆菌引起的皮肤感染,其中 3 例经培养诊断,2 例经组织病理学诊断,1 例经临床/流行病学关联诊断^[33]。患者均在文身后 1 至 2 周内出现粉红色、红色或紫色丘疹,脓疱,肉芽肿性丘疹,苔藓样丘疹和斑块等;组织病理学检查显示肉芽肿、淋巴组织细胞浸润或混合性炎症;分离的龟分枝杆菌对克拉霉素敏感,大环内酯类抗生素治疗有效。Conaglen 等^[34]对 2010 年苏格兰发生的一起文身聚集事件开展调查,包括病例及疑似病例筛查、文身工作室环境微生物调查、文身墨水微生物调查,其中 1 例患者分离到龟分枝杆菌,3 例为疑似病例,该起龟分枝杆菌感染与患者共同去过的一间文身工作室的文身墨水有关。通过系统回顾,共发现 25 起相关事件,涉及 71 例确诊病例及 71 例疑似病例,使用污染的自来水稀释文身墨水是导致感染最常见的原因,提示应减少文身墨水制造、销售及使用过程中的污染风险。

7.4 关节置换术 NTM 是假体关节感染的罕见但公认难以根除的原因,可由医疗过程中手术野或假体污染引起,也可由术后早期的环境污染引起,可加重疾病,在假体再植前需清创、切除假体、长时间静脉注射广谱抗菌药物^[35-36]。

Buser 等^[37]调查 2010—2014 年美国俄勒冈州医院关节置换术后 1 年内发生的 NTM 手术部位感染,共 9 例确诊,其中 6 例确诊发生在手术 90 d 后,病例可能与手术期间手术器械供应商代表在手术室有关,如未覆盖手臂、头发和胡须,不遵守手术器械台上的垂直无菌区界限。该研究提示,即使没有与患者直接接触,NTM 也可通过直肠或鼻腔定植将病原体带到手术室环境,经气流传播脱落的皮肤和毛发细胞。所有进入手术室的人员都必须遵守围手术期感染控制指南,完成标准的感染控制培训;医院应考虑与产品供应商共享手术部位感染率,以强调

他们在预防手术部位感染方面的责任。

Groenewold 等^[38]报道 2013 年美国肯塔基州 8 例患者关节置换术后感染 NTM 的暴发事件。病例对照研究和环境筛查结果表明,暴发与手术室 1 名护士有关,其家中的室外热水浴池可能是沃林斯基分枝杆菌的源头。停用浴池后,截至 2021 年,未再发现新的 RG-NTM 感染病例。提示未来对 RGM 暴发调查时应考虑定植的医务人员作为传播媒介的潜在可能性。

Ferguson 等^[39]首次报告了古地分枝杆菌感染暴发案例。2003 年 2—10 月,在科罗拉多州一所医院 3 例患者发生古地分枝杆菌切口感染,分别为接受全髋关节置换术、腹股沟疝修补术和全膝关节置换术患者。由于未明确感染源,该院采取了以下控制措施:侵入性操作时使用单剂量药物;切口培养阴性者做分枝杆菌培养;工作人员在手术室穿专用鞋;术前患者用消毒皂液沐浴;使用妥布霉素浸渍水泥;避免使用快速灭菌法对植入装置进行灭菌处置;每周使用苯酚类消毒剂,每日使用季铵盐类消毒剂对手术室进行消毒。2002—2003 年该州无新增病例。

7.5 骨髓切开术 脓肿分枝杆菌和龟分枝杆菌会污染水系统,是引起医源性感染的罕见原因,治疗复杂。2016 年 1 月 1 日—9 月 6 日,美国加州牙科诊所所有 71 例患者骨髓切断术后出现脓肿分枝杆菌感染的症状,其中确诊 22 例,疑似 49 例。患者中位年龄为 6 岁,症状出现中位时间为术后 85 d。这是与儿童牙科实践相关的最严重的侵袭性脓肿分枝杆菌(MABC)感染暴发事件,患者可能面临永久性牙齿脱落的后果。此次暴发导致加州儿童牙科手术用水标准提高,以防止再出现感染暴发^[40]。

7.6 准分子激光原位角膜磨砂术(LASIK) NTM 角膜炎是 LASIK 罕见但具有挑战性的并发症之一。巴西有学者对一起 LASIK 术后龟分枝杆菌角膜炎暴发的感染源进行了调查^[41]。2011 年 12 月—2012 年 2 月,86 例患者接受 LASIK 或屈光性角膜切除术,其中 8 例(15 只眼)LASIK 术后患者发生感染,4 只眼分离到龟分枝杆菌,而接受屈光性角膜切除术的患者未发生感染。将受影响眼睛的角膜刮片、自来水和蒸馏水、蒸馏设备的储水、蒸锅和快速卡式高压灭菌器、消毒和麻醉溶液、所使用的手术器械等送培养,并采用 hsp65 基因聚合酶链反应-限制性内切酶分析(PRA-hsp65)和 DNA 测序,发现手术设备中的蒸馏水与患者眼睛分离到相同的龟分枝杆菌。该研究提示,用于手术设备蒸馏的自来水

可能是感染源,应避免直接使用。

8 针灸

皮肤非典型分枝杆菌感染越来越多地被认为与美容和替代手术有关,还可能导致针灸感染。Tang 等^[42]报道了一起针灸相关 NTM 暴发事件。2002 年 4—12 月,32 例患者在加拿大多伦多针灸诊所就诊后出现皮肤感染症状,如疤痕残留或色素沉着,其中 23 例患者进行了病理活检,有 6 例(26.1%)培养证实为感染脓肿分枝杆菌,潜伏期中位数为 1 个月。

9 囊性纤维化患者

脓肿分枝杆菌是一种高度耐药的病原体,可引起难治性肺部疾病,已被证实在囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者间可能交叉传播。Kapnadak 等^[43]报道了一起成人 CF 中心脓肿分枝杆菌暴发事件,5 例患者感染,其中 3 例死亡。环境筛查发现,8 个检查室自来水培养均为鸟分枝杆菌阳性,1 个房间为戈登分枝杆菌阳性,2 个房间的水龙头扩散器鸟分枝杆菌阳性。洗手间水源鸟分枝杆菌和戈登分枝杆菌均呈阳性。但未发现患者间的传染源。暴发后,该中心依据 CF 指南实施工作人员/患者教育、环境消毒、患者隔离等感染防控措施,再无新增病例。Fujiwara 等^[44]也调查了脓肿分枝杆菌在日本医院交叉传播的可能性,对来自 24 例患者的 104 株脓肿分枝杆菌分离株进行全基因组测序,研究患者间的流行病学关系,鉴定出 8 例聚集性病例。12 株分离株属于 4 个聚集群(TC4、TC5、TC6、TC7),其中 TC4、TC5 患者之间存在直接或间接传播,但传播途径尚不清楚。

脓肿分枝杆菌马赛亚种在 CF 患者中传播严重,但在非 CF 患者中传播的证据却不明确。日本大分大学医院长期护理病房对呼吸机依赖型非 CF 进行性神经退行性疾病患者的感染情况进行筛查,结果从 52 例患者和环境标本中分离出脓肿分枝杆菌马赛亚种^[45]。脓肿分枝杆菌从 1 例非 CF 患者附近的空气标本中分离到,且该患者有脓肿分枝杆菌定植。全基因组测序显示,存在潜在的医院感染暴发,暴发源于空气传播,也首次证实脓肿分枝杆菌马赛亚种可通过人际传播。

10 假暴发案例

NTM 在环境中无处不在,引起定植和感染,还

可能因采样污染、实验室错误鉴定等情况出现假暴发,因此不是所有检出都有临床意义,需要感染控制人员予以甄别。但由于分枝杆菌生长和鉴定的时间较长,识别假暴发难度较大。

Bettiker 等^[46]报道了一起发生在美国费城的 NTM 假暴发事件。2001 年 7 月 5 日—7 月 10 日,12 例患者培养出偶发分枝杆菌。回顾性调查发现,其中 1 例患者有 2 个脑活检标本报阳,为偶发分枝杆菌,但是接受假定感染的治疗后,并未有效改变其临床病程。因此,对标本处理过程进行了审查,以确定实验室是否可能引发污染,同时将保存下来的分离株送到佐治亚州亚特兰大 CDC 的分枝杆菌学实验室进行鉴定和分型。由于提交标本的时间很短,并且它们来自 2 所不同医院、6 个不同的身体部位和几个不同的病房,标本采集或运输地点极不可能成为可能的污染源。脉冲场凝胶电泳(PFGE)显示,5 个测试菌株是单一污染源。假暴发的另一个显著特征是,在罗氏培养基普遍发现涂片阴性和培养阴性。

偶发分枝杆菌可在不同的环境条件下生存,其对含氯消毒剂有抗性,易形成生物膜,在医院环境中经常被分离,曾因污染支气管镜等医疗设备而引起感染暴发。2016 年 12 月—2017 年 3 月,西班牙加那利群岛大学综合医院接受支气管镜检查的 9 例患者标本分离出偶发分枝杆菌,其中 1 例患者为定植状态,其他患者并未出现感染症状^[47]。假暴发原因为支气管镜消毒后使用的冲洗水被污染,支气管镜室更换自动冲洗机并安装抗菌过滤器后,假暴发中止。NTM 污染支气管镜可导致不必要的诊断和治疗干预。Gubler 等^[48]描述了一起因 NTM 污染支气管镜消毒机水箱的假暴发事件。在 6 个月的时间里,对 41 例患者进行了 46 次支气管镜检查,其中 16 例标本抗酸杆菌呈阳性,包括 7 例龟分枝杆菌,3 例戈登分枝杆菌,1 例艾滋病患者标本分离出鸟分枝杆菌复合体,1 例活动性肺结核患者标本分离出结核分枝杆菌,4 例患者涂片显示 AFB,培养为阴性。所有患者均无分枝杆菌感染的临床症状。在假暴发开始时,有 4 例患者被假定为结核病而接受治疗,直到培养阴性。3 例戈登分枝杆菌中有 2 例源自培养基中的抗菌溶液污染。通过定期消毒清洗机内被污染的水箱,暴发得以控制。

Guimaraes 等^[49]报道内镜和支气管镜检查中由脓肿分枝杆菌引起的 RG-NTM 假暴发。患者无分枝杆菌感染的症状体征,因此怀疑支气管镜被污染,从支气管镜、消化内镜、自动消毒机和供水处采集培

养样本,发现了支气管镜、消化内镜和消毒机均受到脓肿分枝杆菌污染。且分子分型结果表明,所有菌株均属于同一个克隆株(MAB01),与克隆株 BRA100 同源。该研究提示,内镜消毒不严,以及该菌株对戊二醛的抗性可能导致了 MAB01 亚种的传播,供水污染可能也是污染原因之一,需注意冲洗水的质量。

在医院里有水的地方就有可能存在非结核分枝杆菌,含水的环境或容器、含水的设备、各类液体等都有被非结核分枝杆菌污染的可能,往往成为医院感染暴发或假暴发的源头。由于 NTM 无法从医院环境中消除,且其有持续的致病力,因此在可疑医院感染病例中都应考虑到 NTM 感染,并通过监测明确。一旦怀疑发生了 NTM 感染暴发或假暴发,应应用分子技术确定来源并采取适当的控制措施。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M, et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon[J]. N Engl J Med, 2002, 346(18): 1366 - 1371.
- [2] Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, Tichindelean C, et al. Five-year outbreak of community- and hospital-acquired *Mycobacterium porcinum* infections related to public water supplies[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4231 - 4238.
- [3] Shih DC, Cassidy PM, Perkins KM, et al. Extrapulmonary nontuberculous mycobacterial disease surveillance - Oregon, 2014 - 2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018, 67(31): 854 - 857.
- [4] Bolan G, Reingold AL, Carson LA, et al. Infections with *Mycobacterium chelonae* in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers[J]. J Infect Dis, 1985, 152(5): 1013 - 1019.
- [5] Bland L, Alter M, Favero M, et al. Hemodialyzer reuse: practices in the United States and implication for infection control [J]. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1985, 31: 556 - 559.
- [6] Decker BK, Palmore TN. The role of water in healthcare-associated infections[J]. Curr Opin Infect Dis, 2013, 26(4): 345 - 351.
- [7] D'Antonio S, Rogliani P, Paone G, et al. An unusual outbreak of nontuberculous *Mycobacterium* in hospital respiratory wards: association with nontuberculous mycobacterial colonization of hospital water supply network[J]. Int J Mycobacteriol, 2016, 5(2): 244 - 247.
- [8] Yamada T, Ushijima K, Uemura O. A hospital-acquired outbreak of catheter-related nontuberculous mycobacterial infection in children on peritoneal dialysis [J]. CEN Case Rep, 2015, 4(1): 43 - 47.
- [9] Lowry PW, Jarvis WR, Oberle AD, et al. *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice [J]. N Engl J Med, 1988, 319(15): 978 - 982.
- [10] Stammers AH, Riley JB. The heater cooler as a source of infection from nontuberculous *Mycobacteria*[J]. J Extra Corpor Technol, 2016, 48(2): 55 - 59.
- [11] Wetzstein N, Kohl TA, Diricks M, et al. Clinical characteristics and outcome of *Mycobacterium chimaera* infections after cardiac surgery: systematic review and Meta-analysis of 180 heater-cooler unit-associated cases[J]. Clin Microbiol Infect, 2023, 29(8): 1008 - 1014.
- [12] Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M, et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to *Mycobacterium chimaera*[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(6): 1769 - 1773.
- [13] Kaelin MB, Kuster SP, Hasse B, et al. Diversity of nontuberculous *Mycobacteria* in heater-cooler devices - results from prospective surveillance[J]. J Hosp Infect, 2020, 105(3): 480 - 485.
- [14] Sax H, Bloemberg G, Hasse B, et al. Prolonged outbreak of *Mycobacterium chimaera* infection after open-chest heart surgery[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(1): 67 - 75.
- [15] Lecorche E, Daniau C, La K, et al. *Mycobacterium chimaera* genomics with regard to epidemiological and clinical investigations conducted for an open chest postsurgical *Mycobacterium chimaera* infection outbreak [J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(6): ofab192.
- [16] Taylor J, Vagnone PS, Smith K, et al. Characteristics of clinical extrapulmonary nontuberculous *Mycobacteria* isolates in Minnesota, 2013 - 2017[J]. Minn Med, 2020, 103(3): 39 - 43.
- [17] Baker AW, Lewis SS, Alexander BD, et al. Two-phase hospital-associated outbreak of *Mycobacterium abscessus*: investigation and mitigation[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(7): 902 - 911.
- [18] Lyman MM, Grigg C, Kinsey CB, et al. Invasive nontuberculous mycobacterial infections among cardiothoracic surgical patients exposed to heater-cooler devices[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(5): 796 - 805.
- [19] Friedland AE, Maziarz EK, Wolfe CR, et al. Epidemiology, management, and clinical outcomes of extrapulmonary *Mycobacterium abscessus* complex infections in heart transplant and ventricular assist device recipients [J]. Am J Transplant, 2023, 23(7): 1048 - 1057.
- [20] Chan T, Ling ML, Teng SY, et al. Microbiological monitoring of heater-cooler unit to keep free of *Mycobacterium chimaera* infection[J]. Perfusion, 2019, 34(1): 9 - 14.
- [21] Chand M, Lamagni T, Kranzer K, et al. Insidious risk of severe *Mycobacterium chimaera* infection in cardiac surgery patients[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 335 - 342.
- [22] Schnetzinger M, Heger F, Indra A, et al. Bacterial contamination of water used as thermal transfer fluid in fluid-warming devices[J]. J Hosp Infect, 2023, 141: 49 - 54.
- [23] Kline S, Cameron S, Streifel A, et al. An outbreak of bacteremias associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004, 25(12): 1042 - 1049.
- [24] Tagashira Y, Kozai Y, Yamasa H, et al. A cluster of central line-associated bloodstream infections due to rapidly growing

- nontuberculous *Mycobacteria* in patients with hematologic disorders at a Japanese tertiary care center: an outbreak investigation and review of the literature[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(1): 76–80.
- [25] Labuda SM, Garner K, Cima M, et al. Bloodstream infections with a novel nontuberculous *Mycobacterium* involving 52 out-patient oncology clinic patients-Arkansas, 2018[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(7): e178–e185.
- [26] Rahav G, Pitlik S, Amitai Z, et al. An outbreak of *Mycobacterium jacuzzii* infection following insertion of breast implants [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(7): 823–830.
- [27] Phillips MS, von Reyn CF. Nosocomial infections due to nontuberculous *Mycobacteria*[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(8): 1363–1374.
- [28] Green DA, Whittier S, Greendyke W, et al. Outbreak of rapidly growing nontuberculous *Mycobacteria* among patients undergoing cosmetic surgery in the Dominican republic [J]. *Ann Plast Surg*, 2017, 78(1): 17–21.
- [29] Schnabel D, Esposito DH, Gaines J, et al. Multistate US outbreak of rapidly growing mycobacterial infections associated with medical tourism to the Dominican republic, 2013–2014 (1)[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(8): 1340–1347.
- [30] Da Mata Jardim O, Hernández-Pérez R, Corrales H, et al. Follow-up on an outbreak in Venezuela of soft-tissue infection due to *Mycobacterium abscessus* associated with mesotherapy [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2010, 28(9): 596–601.
- [31] Carbonne A, Brossier F, Arnaud I, et al. Outbreak of nontuberculous mycobacterial subcutaneous infections related to multiple mesotherapy injections[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6): 1961–1964.
- [32] Correa NE, Cataño JC, Mejía GI, et al. Outbreak of mesotherapy-associated cutaneous infections caused by *Mycobacterium chelonae* in Colombia[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2010, 63(2): 143–145.
- [33] Drage LA, Ecker PM, Orenstein R, et al. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infections in tattoos[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(3): 501–506.
- [34] Conaglen PD, Laurenson IF, Sergeant A, et al. Systematic review of tattoo-associated skin infection with rapidly growing *Mycobacteria* and public health investigation of a cluster in Scotland, 2010[J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(32): 20553.
- [35] Wang SX, Yang CJ, Chen YC, et al. Septic arthritis caused by *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus* in a prosthetic knee joint: case report and review of literature[J]. *Intern Med*, 2011, 50(19): 2227–2232.
- [36] Cheung I, Wilson A. *Mycobacterium fortuitum* infection following total knee arthroplasty: a case report and literature review[J]. *Knee*, 2008, 15(1): 61–63.
- [37] Buser GL, Laidler MR, Cassidy PM, et al. Outbreak of nontuberculous *Mycobacteria* joint prosthesis infections, Oregon, USA, 2010–2016[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5): 849–855.
- [38] Groenewold MR, Flinchum A, Pillai A, et al. Investigation of a cluster of rapidly growing *Mycobacteria* infections associated with joint replacement surgery in a Kentucky hospital, 2013–2014 with 8-year follow-up[J]. *Am J Infect Control*, 2023, 51(4): 454–460.
- [39] Ferguson DD, Gershman K, Jensen B, et al. *Mycobacterium goodii* infections associated with surgical implants at Colorado hospital[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(10): 1868–1871.
- [40] Singh J, O'Donnell K, Nieves DJ, et al. Invasive *Mycobacterium abscessus* outbreak at a pediatric dental clinic[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(6): ofab165.
- [41] Nascimento H, Viana-Niero C, Nogueira CL, et al. Identification of the infection source of an outbreak of *Mycobacterium chelonae* keratitis after laser in situ keratomileusis[J]. *Cornea*, 2018, 37(1): 116–122.
- [42] Tang P, Walsh S, Murray C, et al. Outbreak of acupuncture-associated cutaneous *Mycobacterium abscessus* infections[J]. *J Cutan Med Surg*, 2006, 10(4): 166–169.
- [43] Kapnadak SG, Hisert KB, Pottinger PS, et al. Infection control strategies that successfully controlled an outbreak of *Mycobacterium abscessus* at a cystic fibrosis center[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(2): 154–159.
- [44] Fujiwara K, Yoshida M, Murase Y, et al. Potential cross-transmission of *Mycobacterium abscessus* among non-cystic fibrosis patients at a tertiary hospital in Japan[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0009722.
- [45] Komiya K, Yoshida M, Uchida S, et al. Massive and lengthy clonal nosocomial expansion of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* among patients who are ventilator dependent without cystic fibrosis[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0490822.
- [46] Bettiker RL, Axelrod PI, Fekete T, et al. Delayed recognition of a pseudo-outbreak of *Mycobacterium terrae*[J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34(6): 343–347.
- [47] Campos-Gutiérrez S, Ramos-Real MJ, Abreu R, et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium fortuitum* in a hospital bronchoscopy unit[J]. *Am J Infect Control*, 2020, 48(7): 765–769.
- [48] Gubler JG, Salfinger M, von Graevenitz A. Pseudoepidemic of nontuberculous *Mycobacteria* due to a contaminated bronchoscope cleaning machine. Report of an outbreak and review of the literature[J]. *Chest*, 1992, 101(5): 1245–1249.
- [49] Guimarães T, Chimara E, do Prado GVB, et al. Pseudo-outbreak of rapidly growing *Mycobacteria* due to *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* in a digestive and respiratory endoscopy unit caused by the same clone as that of a countrywide outbreak[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(11): e221–e226.

(本文编辑:曾翠、左双燕)

本文引用格式:张慧. 国外非结核分枝杆菌医院感染暴发的研究现状:1985—2023年[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(6): 768–775. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20245423.

Cite this article as: ZHANG Hui. Research status of healthcare-associated infection outbreaks of non-tuberculous *Mycobacteria* in foreign countries: 1985–2023[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(6): 768–775. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245423.