

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.016

肺癌合并非结核分枝杆菌感染的临床病理学特征^{*}

林海峰,孙祖钰,苏 丹,周立娟,刘子臣,车南颖[△]
首都医科大学附属北京胸科医院病理科,北京 101149

摘 要:**目的** 分析肺癌合并非结核分枝杆菌(NTM)感染的临床病理学特征、诊断及鉴别诊断,以提高对肿瘤合并感染的认识及诊断水平。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2023 年 12 月该院 16 例肺癌合并 NTM 感染患者的临床病理特征、免疫表型及分子生物学特征,并结合文献进行探讨。**结果** 16 例肺癌合并 NTM 感染的患者临床主要表现为发热、咳嗽咳痰、咯血及胸闷等呼吸系统症状,仅 1 例无临床症状。有 2 例患者有吸烟史,3 例患者患有潜在的肺部疾病,如双肺多发囊状支气管扩张和肺囊肿。肺癌的组织学类型为常见的鳞状细胞癌 5 例,腺癌 10 例(其中 5 例为原位腺癌或微小浸润性腺癌)及小细胞癌 1 例;分枝杆菌感染结果显示,感染胞内分枝杆菌 5 例,龟/脓肿分枝杆菌 4 例,鸟分枝杆菌 3 例,蟾蜍分枝杆菌 3 例及堪萨斯分枝杆菌 1 例;肿瘤分期为Ⅰ~Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 3 例。经随访,1 例患者因放弃肿瘤治疗出现呼吸衰竭而死亡。**结论** 肺癌合并 NTM 感染是罕见的肺部疾病,在肺癌的诊治过程中,局限性肿块的穿刺后要反复检测来诊断是否 NTM 感染与肺癌合并发生,尤其是对于已经确诊肺癌的高危患者,如出现间质性肺病、支气管扩张及新辅助免疫的相关治疗等因素,需要进一步明确是否存在 NTM 感染。

关键词:肺癌; 非结核菌分枝杆菌感染; 孤立肿块; 分子病理诊断

中图法分类号:R563;R365 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)01-0081-05

Clinical pathological features of lung cancer with non-tuberculous Mycobacterium infection^{*}

LIN Haifeng, SUN Zuyu, SU Dan, ZHOU Lijuan, LIU Zichen, CHE Nanying[△]

Department of Pathology, Beijing Chest Hospital Affiliated to the Capital
Medical University, Beijing 101149, China

Abstract:**Objective** To analyze the clinical pathological features, diagnosis and differential diagnosis of lung cancer with non-tuberculous Mycobacterium (NTM) infection to improve the understanding and diagnosis level of tumor coinfection. **Methods** The clinical pathological features, immunophenotype and molecular biological characteristics of 16 patients of lung cancer with NTM infection in this hospital from January 2010 to December 2023 were retrospectively analyzed, and the literature was reviewed. **Results** The main clinical symptoms of 16 patients with lung cancer and NTM infection were fever, cough, sputum, hemoptysis and chest tightness, and only 1 patient had no clinical symptoms. Two patients had a history of smoking and 3 patients had underlying lung conditions such as multiple cystic bronchiectasis and lung cysts in both lungs. The histological types of lung cancer were common squamous cell carcinoma in 5 cases, adenocarcinoma in 10 cases (including 5 cases of adenocarcinoma in situ or minimally invasive adenocarcinoma) and small cell carcinoma in 1 case. The results of Mycobacterium infection showed that 5 cases were infected with intracellular Mycobacterium, 4 cases were infected with Mycobacterium chelonis/abscess, 3 cases were infected with Mycobacterium avium, 3 cases were infected with Mycobacterium bufo and 1 case was infected with Mycobacterium kansasensis. The tumor stages were stage I—II in 12 cases and stage III in 3 cases. After follow-up, one patient died of respiratory failure due to abandonment of tumor therapy. **Conclusion** Lung cancer complicated with NTM infection is a rare lung disease. In the course of diagnosis and treatment of lung cancer, repeated detection should be performed after the puncture of localized masses to diagnose the combination of NTM infection and lung cancer, especially for high-risk patients with diagnosed lung cancer, such as interstitial lung disease, bronchiectasis and neoadjuvant immune-related treatment. The presence of NTM infection needs to be further clarified.

Key words:lung cancer; non-tuberculous Mycobacterium infection; isolated mass; molecular pathological diagnosis

^{*} 基金项目:北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目[京医研 2023-15(JYY2023-15)]。

作者简介:林海峰,女,主治医师,主要从事胸部肿瘤的病理诊断及鉴别诊断方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:cheny0448@163.com。

非结核分枝杆菌(NTM)病是感染 NTM 导致的,肺部感染占 NTM 感染的 70%~80%,通常认为 NTM 感染可以发生在免疫力低下的患者中,如肿瘤患者,已有证据表明,2.0%~8.5%的肺癌患者感染 NTM^[1-4]。然而,肺癌和 NTM 感染共存于单发结节或肿块还是相对罕见的^[2,4-5]。另一方面,CT 影像下,NTM 感染可以模拟肺癌形成孤立的肿块^[5],二者的特征容易混淆。因此,支气管镜检查,包括经支气管镜活检(TBLB)及支气管刷检和灌洗液检查在鉴别诊断 NTM 感染和肺癌中是非常重要的,例如在痰培养阳性的情况下不能排除存在肺癌的可能。

目前肺癌与 NTM 感染的发病率呈逐年上升趋势,肺癌合并 NTM 感染的患者也随之越来越多,但肺癌合并 NTM 感染的相关研究较少^[6],临床对其认识较为有限。基于此,本研究分析了本院 16 例肺癌合并 NTM 感染患者的临床病理特征,并进行文献复习,探讨肺癌合并 NTM 感染的临床与病理学特点及分子生物学特征,总结临床病理诊断及鉴别诊断要点,以提高临床对肺癌合并 NTM 感染的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2023 年 12 月本院收治的 16 例肺癌合并 NTM 感染患者的临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、临床表现、潜在肺部疾病及 CT 影像学表现等。纳入标准:(1)经组织学检查诊断为肺癌;(2)肺组织学抗酸杆菌阳性,分枝杆菌基因检测结果提示 NTM 阳性;(3)痰及支气管灌洗液培养结果显示阳性,提示 NTM 感染。排除标准:(1)肺癌与 NTM 感染诊断间隔时间>3 个月;(2)NTM 感染须形成独立病灶。16 例肺癌合并 NTM 感染患者中,男 9 例,女 7 例;年龄 45~82 岁,平均(62.06±9.43)岁;肿瘤临床分期为 I~II 期 13 例,III 期 3 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(YJS-2023-16 号),且所有患者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 苏木精-伊红(HE)染色、免疫组织化学染色 标本经 10%甲醛固定,采用常规石蜡包埋,制成 4 μm 厚切片,采用 HE 染色后在光镜下观察。免疫组织化学染色采用 EnVision 两步法。试剂盒、显色剂及所用一抗 TTF-1、NapsinA、CK7、CKpan、CK5/6、Ki67、P40、P63、CD56、Syn、CgA 均购自福州迈新公司。CK7、CKpan、CK5/6 阳性部位定位于胞膜;NapsinA 阳性部位定位于胞浆;TTF-1、P40、P63、Ki67 阳性部位定位于胞核;CD56、Syn、CgA 阳性部位定位于胞浆与胞膜。

1.2.2 抗酸染色与碘酸雪夫染色(PAS)染色 抗酸染色采用贝索试剂,以齐-内染色法进行染色,石蜡切片 4 μm,以常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水后入水,

整个流程按试剂盒说明书进行操作,并设立阳性对照,用油镜观察,在病变内若见红色杆状、弯曲抗酸杆菌则为抗酸染色阳性。PAS 染色采用赛诺特试剂,应用碘酸雪夫染色,石蜡切片 4 μm,常规二甲苯脱蜡,采用梯度乙醇脱水后水化,整个流程按试剂盒说明进行,并设阳性对照,若显微镜下可见真菌类(如曲霉菌与毛霉菌)呈紫红色则为 PAS 染色阳性。

1.2.3 分子基因检测 采用高通量基因测序法[诺禾致源人表皮生长因子受体(EGFR)、鼠类肉瘤病毒癌(KRAS)、RAF 家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PIK3)CA、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、跨膜酪氨酸激酶变体(ROS1)基因突变检测试剂盒]检测肺癌 NGS6-60 基因。采用荧光聚合酶链反应(PCR)熔解曲线法(致善分枝杆菌试剂盒)检测分枝杆菌基因,试验操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.4 随访预后 通过电话随访患者并记录随访时间,统计患者出现新发病灶、转移、复发或死亡等情况。

2 结果

2.1 临床特征 患者的主要表现为发热、咳嗽咳痰、咯血及胸闷等呼吸系统症状,仅 1 例无临床症状。有 2 例患者有吸烟史,3 例患者患有潜在的肺部疾病,如双肺多发囊状支气管扩张和肺囊肿。CT 检查结果显示,所有患者均为局限性结节、肿块及肿块样病变;中央型 6 例,周围型 10 例;单发病例共 14 例,占 87.5%,其中左肺上叶 4 例,左肺下叶 3 例,右肺上叶 5 例,右肺中叶 1 例,右肺下叶 1 例;多发肺癌病灶共 2 例,占 12.5%,分别为两结节均在左肺上叶,左肺下叶及右肺上叶。见图 1。

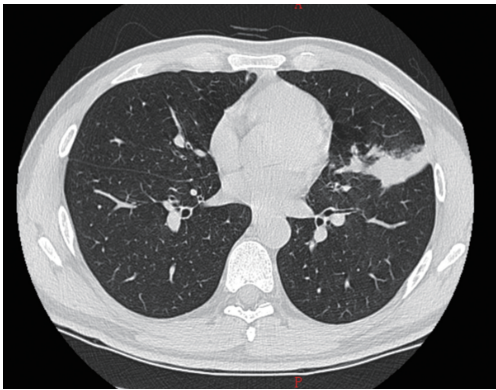


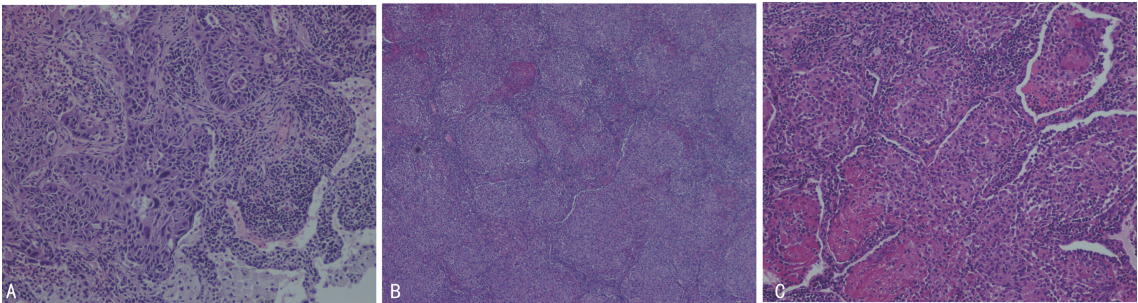
图 1 肺癌合并 NTM 感染典型病例的 CT 影像

2.2 肉眼观察 本研究 16 例肺癌合并 NTM 感染患者中,2 例多发肿瘤,其余均为单发肿瘤,肿瘤最大径为 6~77 mm。肉眼观察呈现局限性肿块,肿块切面为灰褐色,实性或囊实性,质软或质地中等,境界欠清楚。

2.3 镜下观察 镜下肿瘤境界尚清,呈结节状分布,

鳞状细胞癌呈巢团状分布,局灶可见角化珠;腺癌呈腺泡型及乳头型排列,小细胞癌呈挤压的小圆细胞改变;NTM 感染灶镜下可见肉芽肿性炎症伴坏死。肺癌的组织学类型为鳞状细胞癌 5 例、腺癌 10 例,其中

5 例为原位腺癌或微小浸润性腺癌,以及 1 例小细胞癌。鳞状细胞癌见图 2A。镜下见 NTM 的肉芽肿为上皮样细胞聚集成团,形成的结节状病灶见图 2B,疏松饱满,坏死更为细腻见图 2C。



注:A 表示鳞状细胞癌呈巢团状排列(40×10);B 表示肉芽肿的镜下形态(40×10);C 表示肉芽肿伴纤维素样坏死(10×10)。

图 2 肺癌合并 NTM 感染典型病例的显微镜下特征

2.4 免疫表型 5 例鳞状细胞癌肿瘤细胞呈 CKpan、CK5/6 及 P40 阳性表达;10 例腺癌肿瘤细胞呈 CKpan、TTF-1 及 NapsinA 阳性表达;1 例小细胞癌肿瘤细胞呈 TTF-1、CgA、Syn 及 CD56 阳性表达, Ki67 阳性表达率>80.0%。

2.5 特殊染色 16 例患者的肉芽肿病灶的抗酸染色结果呈阳性,PAS 染色结果呈阴性,坏死组织内未检出真菌。见图 3。

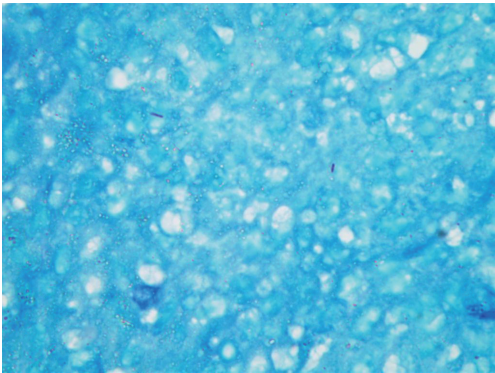


图 3 典型 NTM 感染的患者抗酸染色显示粉红色棒状杆菌(100×10)

2.6 分子检测

2.6.1 肿瘤病灶高通量基因测序检测 有 3 例患者做了肺癌 6~60 基因突变检测;2 例患者均检出 PIK3CA 基因、TP53 基因,其中 1 例患者出现 MAP2K1 基因突变,另 1 例患者发生 JAK1 基因及 EGFR 基因突变。

2.6.2 分枝杆菌基因检测 肉芽肿病灶进行分枝杆菌基因检测的结果显示,胞内分枝杆菌 5 例、龟/脓肿分枝杆菌 4 例、鸟分枝杆菌 3 例、蟾蜍分枝杆菌 3 例及堪萨斯分枝杆菌 1 例。

2.7 治疗及预后 所有肺癌患者均手术切除了肺癌病灶,随访 12~75 个月,1 例患者因放弃肿瘤治疗出现呼吸衰竭而死亡,其余患者均未发生复发与转移。

3 讨论并文献复习

NTM 虽然是环境微生物,但也存在强致病性^[7], GRIFFITH^[8] 研究报道,鸟分枝杆菌复合体(MAC)是从 NTM 感染患者的呼吸道分泌物中分离出的最常见的病原体。NTM 感染的临床症状与肺癌相似,难以区分,目前已知 NTM 感染的危险因素包括:高龄、免疫力低下和使用皮质类固醇^[9-11]。本研究中,患者年龄主要集中在 50 岁以上,平均为(62.06±9.43)岁;患者临床症状均不特异,大部分表现为咳嗽咳痰及胸痛等,其中 1 例因检查出肺部阴影而就医,与现有报道基本一致。

影像学检查结果显示,NTM 感染患者多呈现纤维性空洞或结节状支气管扩张^[12],纤维性空洞改变的影像学特征包括不均匀的结节和腔隙,结节状支气管扩张性改变为支气管扩张和分枝性小叶中心结节增大^[5-6]。近年来,NTM 感染也可呈现浸润、分叶状、胸膜皱缩的局限性肿块的影像学特征,与原发肺癌出现重叠。本研究中,肺癌与 NTM 感染在影像学上均呈现为局限性肿块,临床术前诊断均为肺恶性肿瘤多发病灶,其中 3 例患者在此基础上,还出现了双肺多发囊状支气管扩张和肺囊肿,提示患者可能存在 NTM 感染。

微生物学检查是诊断 NTM 感染的重要手段,至少 2 个单独的痰液标本的痰液培养结果呈阳性可诊断 NTM 感染,如果初始痰液标本的结果不具有诊断意义,则考虑重复痰液抗酸涂片和培养;TBLB、支气管刷检和灌洗液检查中,痰液或支气管灌洗液的分枝杆菌培养结果呈阳性也能够诊断 NTM 感染^[12]。

病理学检查是诊断 NTM 感染的另一个重要手段,观察本研究纳入病例的组织学表现,可见疏松的肉芽肿,与结核相同的干酪样坏死,但更为细腻,抗酸染色可见红色细长的杆菌。美国胸腔协会(ATS)/美

国感染病学会 (IDSA) 成人社区获得性肺炎 (CAP) 诊治指南^[12] 中指出诊断 NTM 感染的标准包括分枝杆菌组织学特征 (肉芽肿性炎症或抗酸杆菌) 和活检标本培养阳性。目前有研究证实, NTM 感染的确诊依赖于对组织学进行分子基因检测^[13]。在本研究中, 5 例患者检测到胞内分枝杆菌; 16 例组织学标本中观察到分枝杆菌感染后改变, 均进行了分枝杆菌基因检测, 结果均为阳性, 提示 NTM 感染。

LANDE 等^[4] 研究表明, 既往或同时存在 MAC 肺部感染的患者中, 肺鳞状细胞癌, 以及梭形细胞癌^[14]、典型类癌^[15]、大细胞神经内分泌癌^[16] 非小细胞癌^[17] 的发病率很高。本研究中的 16 例患者中, 5 例合并鳞状细胞癌, 10 例合并腺癌 (其中 5 例为微小浸润性腺癌或原位腺癌), 1 例合并小细胞癌, 推测腺癌诊断比例高可能与目前肺癌患者中的腺癌比例增加有关; 总结以往文献中肺癌合并 NTM 感染病例, 鸟分枝杆菌占大多数, 其次是胞内分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌。本研究中, 16 例患者的 NTM 感染, 前 3 位分别是: 胞内分枝杆菌、龟/脓肿分枝杆菌及鸟分枝杆菌。本研究与前人研究数据不一致可能与病例数不多有关, 还需要后续积累病例。

由于肺癌与 NTM 感染的患病率都在升高, 研究认为肺癌与 NTM 感染之间的关联有多种原因: NTM 感染可能是肺癌的危险因素^[18-19]。既往存在慢性肺部疾病, 尤其是慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病和支气管扩张等的患者更易发生 NTM 感染^[4, 5-6], 同样这些患者患肺癌的风险也显著提高; NTM 感染后, 在巨噬细胞内停留与繁殖^[20-21], 抑制巨噬细胞成熟和溶酶体酸化及抑制氧化应激、细胞凋亡和自噬; 分枝杆菌感染的标志是形成肉芽肿, 包括中心的巨噬细胞及边缘的淋巴细胞^[22]; 在分枝杆菌感染过程中, 形成多种免疫细胞活性, 为发生恶性转化提供了肿瘤的免疫微环境^[23-24]。NTM 长期感染引起的慢性炎症反应可以损伤组织导致肺组织的纤维化和疤痕, 活化的巨噬细胞与白细胞产生多种物质, 如活性氧中间体、组织破坏性蛋白酶及前列腺素、白三烯和细胞因子, 会引起严重的炎症反应, 导致组织损伤和基因组改变^[25]。而另一方面, 肺癌患者经过强化的治疗方式, 如积极的化疗、放疗或营养不良, 而导致免疫功能下降, 患者容易感染 NTM。分枝杆菌生物的生长实际上是恶性肿瘤引起的慢性免疫抑制的结果^[3], 很难确定哪个过程先发展; 且近年来关于肺癌的免疫相关研究越来越火热, 肺癌患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞通过增加 CD8⁺ T 淋巴细胞的募集, 在针对肿瘤细胞的免疫反应方面发挥重要作用^[26-27], 且它们还通过对 NK 细胞和巨噬细胞的作用及先天免疫的激活直接攻击肿瘤细胞。2021 年, LOMBARDI 等^[28] 提出免疫衰竭, 多项研究

证实, NTM 感染患者 CD4⁺ T 淋巴细胞受累, γ 干扰素水平降低^[29-30]。因此, 在慢性肺部疾病中, 免疫衰竭可以抑制对恶性肿瘤细胞的充分免疫反应, 导致生存率低。目前已存在肺癌和 NTM 感染在单个结节或肿块中共存的研究^[6], 支气管肺泡灌洗液或痰液培养的微生物学检查对于诊断 NTM 感染很重要, 对于局限性肿块或肿块样实变的患者, 未发现肺组织实变或支气管扩张, 如果培养出现阳性结果, 不能排除肺癌的诊断。经支气管镜穿刺的 TBLB 标本及经皮肺穿刺标本更有说明意义。而本研究中, 多发肺癌病灶有 2 例, 建议病理医生在患者呈现双肺多个孤立病灶时, 不能单看 1 个病灶, 更应该多病灶同时取材。且对于发生在肺中央型的肿物, 如果远端肺实质内可见卫星灶或实变肺组织, 也需要病理医生充分取材, 不排除肺癌周围肺组织合并感染的可能。

手术切除是治疗肺癌最有效的手段之一, 在本研究中, 16 例患者均接受了手术切除所有病灶。有 2 例患者多病灶未在同一叶, 但病灶均在外周, 也进行了楔形切除的处理。对于 NTM 感染的患者, 一般会进行临床药物 (大环内酯类药物及阿米卡星) 治疗。NTM 感染患者在肺疾病切除手术后是否需要药物治疗可能取决于残留疾病的程度或病原体的致病性。

鉴于肺癌与 NTM 感染相似的临床表现与影像学特征, 临床医生遇到肺癌与 NTM 感染共存时可能会出现肺癌诊断的延误, 笔者建议局限性肿块的穿刺后要反复检测来诊断是否 NTM 感染与肺癌合并发生, 尤其是对于已经确诊肺癌的高危患者, 如出现间质性肺病、支气管扩张及新辅助免疫的相关治疗后等因素, 需要进一步明确是否存在 NTM 感染, NTM 感染与恶性肿瘤之间已建立明确的关联, 且 NTM 感染的发生可能会导致肿瘤患者的预后不良。然而, 近年来很少有共识提供关于进一步检查的指导, 了解肺癌合并 NTM 感染将有助于早期诊断并改善患者预后。

参考文献

- [1] WINTHROP K L, MCNEILLEY E, KENDALL B, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182: 977-982.
- [2] TAMURA A, HEBISAWA A, SAGARA Y, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in patients with lung cancer[J]. Kekkaku, 2004, 79(6): 367-373.
- [3] TAMURA A, HEBISAWA A, KUSAKA K, et al. Relationship between lung cancer and complex isolated using bronchoscopy[J]. Open Respir Med J, 2016, 10(1): 20-28.
- [4] LANDE L, PETERSON D D, GOGOI R, et al. Association between pulmonary mycobacterium avium complex infection and lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(9):

- 1345-1351.
- [5] HONG S J, KIM T J, LEE J H, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease mimicking lung cancer[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(26): e3978.
- [6] TAIRA N, KAWASAKI H, TAKAHARA S, et al. The presence of coexisting lung cancer and non-tuberculous mycobacterium in a solitary mass[J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19: 748-751.
- [7] WINTHROP K L, MARRAS T K, ADJEMIAN J, et al. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a large U. S. managed care health plan, 2008-2015[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(2): 178-185.
- [8] GRIFFITH D E. Treatment of mycobacterium avium complex (MAC)[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(3): 351-361.
- [9] DEUTSCH-FELDMAN M, SPRINGER Y P, FELIX D, et al. Tuberculosis among native hawaiian and other pacific islander persons; United States and U. S.-affiliated pacific islands, 2010-2019[J]. *Health Equity*, 2022, 6(1): 476-484.
- [10] LIN C, RUSSELL C, SOLL B, et al. Increasing prevalence of nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens from US-affiliated pacific island jurisdictions1[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(3): 485-491.
- [11] HOJO M, IIKURA M, HIRANO S, et al. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy [J]. *Respirology*, 2012, 17(1): 185-190.
- [12] METLAY J P, WATERER G W, LONG A C, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia; an official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67.
- [13] BETHENCOURT M A, NGUYEN A D, FERRER G. Lung nontuberculous mycobacterial infections [M]. Treasure Island(FL); StatPearls Publishing, 2024.
- [14] KATAOKA Y, FUJITA T K A, KATO Y, et al. Pulmonary spindle cell carcinoma presenting with hemothorax [J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 40: 101779.
- [15] NAKAMURA Y, OKADA Y, ENDO C, et al. Endobronchial carcinoid tumor combined with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection; report of two cases[J]. *Lung Cancer*, 2003, 39(2): 227-229.
- [16] NAKASHIMA S, MAEDA T, MURAKI S, et al. Pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis complicated with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma; report of a case[J]. *Kyobu Geka*, 2018, 71(9): 712-715.
- [17] AGARWAL S, NAIR G, PATEL S M, et al. A rare case of co-existing non-small cell lung carcinoma and non-tuberculous mycobacteria[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e50456.
- [18] VAN I J, BOEREE M J, VAN S D, et al. Infection, genetics and evolution are phylogenetic position, virulence, drug susceptibility and in vivo response to treatment in mycobacteria interrelated[J]. *Infect Genet Evol*, 2012, 12(4): 832-837.
- [19] KUSUMOTO T, ASAKURA T, SUZUKI S, et al. Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(2): 157-164.
- [20] STANLEY S A, COX J S. Host-pathogen interactions during mycobacterium tuberculosis infections[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 374: 211-241.
- [21] EHRT S, SCHNAPPINGER D. Mycobacterial survival strategies in the phagosome; defence against host stresses[J]. *Cell Microbiol*, 2009, 11(8): 1170-1178.
- [22] GUIRADO E, SCHLESINGER L S. Modeling the mycobacterium tuberculosis granuloma-the critical battlefield in host immunity and disease[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 98.
- [23] MELNIKOVA V O, ANANTHASWAMY H N. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer[J]. *Mutat Res-Fund Mol M*, 2005, 571(1/2): 91-106.
- [24] AZAD N, ROJANASAKUL Y, VALLYATHAN V. Inflammation and lung cancer; roles of reactive oxygen/nitrogen species[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2008, 11(1): 1-15.
- [25] FOL M, KOZINSKI P, KULESZA J, et al. Dual nature of relationship between mycobacteria and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8332.
- [26] KIM H J, CANTOR H. CD4 T-cell subsets and tumor immunity; the helpful and the not-so-helpful[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 91-98.
- [27] AHRENDTS T, SPANJAARD A, PILZECKER B, et al. CD4 (+) T cell help confers a cytotoxic T cell effector program including coinhibitory receptor downregulation and increased tissue invasiveness[J]. *Immunity*, 2017, 47: 848-861.
- [28] LOMBARDI A, VILLA S, CASTELLI V, et al. T-Cell exhaustion in mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria infection; pathophysiology and therapeutic perspectives[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(12): 2460.
- [29] KARTALIJA M, OVRUTSKY A R, BRYAN C L, et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(2): 197-205.
- [30] HAN S A, KO Y, SHIN S J, et al. Characteristics of circulating CD4⁺ T cell subsets in patients with mycobacterium avium complex pulmonary disease[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1331.