

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.20.022

非结核分枝杆菌的耐药机制研究进展*

陈晓婷,黄诗娜 综述,张建明[△] 审校

福建医科大学附属泉州第一医院检验科,福建泉州 362000

摘 要:非结核分枝杆菌(NTM)作为一类重要的病原菌,其引发的感染问题受到越来越多的关注。该综述对 NTM 的耐药机制相关研究进展进行了系统阐述。首先介绍了 NTM 的耐药性特征,涵盖固有耐药性、获得性耐药,以及当前的耐药现状。在此基础上,进一步概述了 NTM 的耐药机制,具体涉及细胞壁结构在耐药过程中的作用、生物膜和肉芽肿形成对耐药性的影响、药物外排泵的表达调控、基因突变导致的耐药变化,以及耐药基因水平转移机制等。最后,对 NTM 耐药机制未来的研究方向进行了展望。深入探讨 NTM 耐药机制,将为开发更为有效的诊断方法和治疗策略提供理论依据,有助于应对当前日益严峻的 NTM 感染难题。

关键词:非结核分枝杆菌; 感染; 耐药性; 耐药机制; 研究进展

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)20-2863-07

Research progress on drug resistance mechanism of non-tuberculous mycobacteria*CHEN Xiaoting, HUANG Shina, ZHANG Jianming[△]

Department of Laboratory, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: As an important group of pathogenic bacteria, infections caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) are receiving increasing attention. This review systematically elaborates on recent advances related to the drug resistance mechanisms of NTM. Firstly, the characteristics of NTM resistance are introduced, encompassing intrinsic resistance, acquired resistance and the current status of drug resistance. Furthermore, the mechanisms underlying NTM resistance are comprehensively outlined, including the role of cell wall structure in mediating resistance, the impact of biofilm and granuloma formation on drug tolerance, regulation and expression of drug efflux pumps, genetic mutations leading to resistance and horizontal gene transfer of resistance-related genes. Finally, future research directions for NTM resistance mechanisms are proposed. In-depth exploration of these mechanisms will provide a theoretical foundation for developing more effective diagnostic methods and therapeutic strategies, thereby addressing the increasingly severe challenges posed by NTM infections.

Key words: non-tuberculous mycobacteria; infection; drug resistance; drug resistance mechanism; research progress

非结核分枝杆菌(NTM)是一类广泛分布于自然环境的条件致病菌,其感染发病率在全球范围内呈显著上升趋势,已成为威胁公共卫生的重要病原体之一^[1]。相较于结核分枝杆菌,NTM 的致病性虽相对较低,但其对免疫功能低下人群(如 HIV 感染者、器官移植受者及慢性肺部疾病患者)具有较强的侵袭性,可累及肺部、皮肤、淋巴结及全身多系统。此类感染往往治疗难度高、预后不佳^[2]。

当前,NTM 感染的临床管理面临严峻挑战。NTM 固有的广谱耐药性与快速发展的获得性耐药性,致使传统抗结核药物及部分新型抗菌药物疗效受限^[3]。尽管关于 NTM 耐药机制的研究已取得阶段

性进展,但其复杂的耐药策略,包括细胞壁屏障作用、生物膜形成机制、药物外排泵激活过程、基因突变及水平基因转移等,尚未得到全面阐释^[4-5]。此外,不同 NTM 菌种间耐药特征的异质性、宿主-病原相互作用对耐药表型的调控机制,以及耐药基因在环境中的传播风险等问题,均需系统性研究以夯实理论基础。本文通过系统综述近年来 NTM 耐药机制的研究成果,旨在梳理其耐药性特征及分子基础,探讨未来研究方向,以期开发精准诊疗策略及新型抗 NTM 药物提供科学依据。

1 NTM 概述

NTM 是指结核分枝杆菌(MTB)及麻风分枝杆

* 基金项目:福建省自然科学基金联合资助项目(2024J011521);福建省泉州市科技计划项目(2024NY006)。

[△] 通信作者, E-mail: 0591350004@163.com。

引用格式:陈晓婷,黄诗娜,张建明,等.非结核分枝杆菌的耐药机制研究进展[J].检验医学与临床,2025,22(20):2863-2868.

菌以外的所有分枝杆菌^[6],广泛分布于自然界的水源与土壤中。NTM 具有传染性,人类通过接触被污染的环境可能感染该菌,尤其对免疫力低下人群致病性较强,可累及全身各个器官和系统^[2]。尽管 NTM 对人类的致病性不如 MTB 广泛,但已证明 NTM 对免疫缺陷人群是一个新的威胁。常见致病性的菌种包括:鸟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌和海洋分枝杆菌等。全球范围内,NTM 感染率呈上升趋势^[2]。我国 NTM 分离率从 1979 年的 4.3% 增至 2010 年的 22.9%^[6]。2000—2019 年大陆地区疑似结核病患者中 NTM 分离率达 18.2%^[7]。尽管地区差异显著,但 NTM 已成为全球公共卫生的重要威胁之一^[1]。

2 NTM 耐药性

NTM 的耐药性受抗菌药物选择性压力环境、宿主状态等因素影响,相较于 MTB,多数 NTM 对抗传统抗结核药物具有天然耐药性^[8]。

2.1 NTM 的固有耐药性 NTM 对异烟肼、利福平等一线药物天然耐药,主要源于其独特的细胞结构与代谢途径。不同菌种的耐药谱差异显著,部分菌株甚至呈现多重耐药^[8]。

2.2 NTM 的获得性耐药 获得性耐药是指先前对药物敏感的人群中出现耐药菌株的情况。不规范的治疗是导致 NTM 获得性耐药的重要原因,如治疗过程中药物剂量不足、疗程不够、随意中断治疗等。同时长期使用抗菌药物也可能诱导 NTM 产生耐药性。在一些患有慢性肺部疾病或免疫功能低下的患者中,由于频繁使用抗菌药物,可增加 NTM 耐药的风险^[3]。

2.3 NTM 的耐药现状 现有研究表明,NTM 对抗传统抗结核药物普遍耐药^[9]。不同菌种的耐药性存在较大差异^[10]。慢速生长的 NTM 比快速生长的 NTM 耐药更为常见,且耐药率更高。不过,快速生长的脓肿分枝杆菌是个例外,它具有较强的耐药性,对一线抗结核药物的耐药率普遍偏高^[11]。NTM 可对多种不同作用机制的抗结核药物同时产生耐药,即出现多重耐药性,是现有临床治疗的重大挑战之一。不同地区的 NTM 耐药情况存在差异,可能与当地环境、人群特点、医疗水平等因素有关。有些地区由于抗菌药物的不合理使用等原因,导致 NTM 的耐药率较高;而在一些医疗资源相对匮乏的地区,可能由于诊断和治疗不及时,可能影响耐药情况的监测和统计^[12]。

3 NTM 的耐药机制研究

NTM 的耐药机制复杂多样,涉及结构屏障、生物适应性、基因变异及环境交互等多重因素。阐明其耐药机制对优化治疗方案、开发新药至关重要。以下是关于 NTM 耐药机制的一些关键的研究进展。

3.1 细胞壁屏障与脂质介导的耐药 分枝杆菌的细胞壁含有分枝菌酸、阿拉伯半乳聚糖、肽聚糖等独特

的脂质成分,形成一道具有高疏水性的屏障,能够阻止抗菌药物进入细胞内部。NTM 的细胞壁结构是其对抗菌药物产生天然耐药性的主要原因之一,这种独特的结构限制了抗菌药物的渗透,降低了细胞内的药物浓度^[1]。

ALI 等^[13]研究发现,MTB 的 Rv1523 甲基转移酶可通过甲基化介导的细胞壁重塑过程促进耐药性的产生,同时还能调节巨噬细胞的免疫反应。在 ALI 等^[13]的研究中,以细胞壁脂肪酸或脂质作为底物,对 Rv1523 的甲基化活性进行了探讨,结果显示,Rv1523 能够催化甲基从 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)转移至 MTB 细胞壁成分上。为进一步研究 Rv1523 在体内的甲基化作用,ALI 等^[13]构建了一个表达 Rv1523 基因的重组耻垢分枝杆菌菌株,该重组菌株的细胞壁脂质组成分发生了改变,使其在表面应力、酸性条件下的存活率有所提高,对抗菌药物的抗性也增强了,感染了重组耻垢分枝杆菌的巨噬细胞会诱导坏死性细胞死亡,并对宿主的免疫反应产生调节作用。表明 Rv1523 甲基转移酶功能的获得,导致了耻垢分枝杆菌致病力和抗菌药物抗性的增强。

组织蛋白酶抑制素 LL-37 作为一种抗菌肽,是天然免疫的重要效应分子,对 MTB 具有很强的抗菌活性。然而,临床相关的 NTM 对 LL-37 的作用却表现出耐药性,部分 NTM 病原分离株甚至能够使该组织蛋白酶抑制素失活^[14]。HONDA 等^[15]在实验中,通过薄层层析法对总脂提取物和各种脂质组分(M. intracellulare 和 M. abscessus)进行分析,并结合 LL-37 的免疫印迹技术,证明了 LL-37 能够特异性地与 NTM 脂质的极性部分结合,而该极性部分是所有分枝杆菌细胞壁的组成成分之一,其中包含磷脂酰肌醇(PI)。此外,HONDA 等^[15]对胞内分枝杆菌感染患者的支气管肺泡灌洗液进行质谱分析发现,PI 是其中最丰富的成分。利用生物素化的 LL-37 对脓肿分枝杆菌条件培养基进行质谱分析,进一步证实了其与磷脂的特异性结合。研究结果表明,尽管磷脂成分在所有分枝杆菌细胞壁中都存在,但相同磷脂在不同物种细胞壁中的相对丰度可能存在差异,进而导致其对 LL-37 的中和能力有所不同。

3.2 生物膜与宿主肉芽肿的协同保护

3.2.1 生物膜的物理与生理屏障 生物膜是细菌附着在物体表面后形成的一种复杂群落结构,细菌被包裹在由脂多糖、蛋白质和 DNA 等物质组成的基质中。NTM 具备形成生物膜的能力,使其能在多种环境中生存^[1]。生物膜构成了一道坚固的物理屏障,阻碍了药物的渗透,增强了 NTM 对消毒剂和抗菌药物的抵抗能力^[16]。此外,生物膜内细菌间紧密的相互作用,增加了水平基因交流的潜在可能性,可促进耐药性的表达^[17]。

3.2.2 肉芽肿的“免疫庇护所”效应 肉芽肿则是宿

主对 NTM 感染的一种免疫反应,它是一团由巨噬细胞和其他免疫细胞组成的结节,通常发生在感染部位。肉芽肿的形成有助于限制病原体的扩散,但同时也可能导致组织损伤和纤维化。虽然 NTM 感染更多见于肺泡肉芽肿,但播散性 NTM 会导致身体其他部位的肉芽肿,特别是在有肿瘤病史的人群中^[18]。肉芽肿可限制药物进入免疫细胞内部的细菌,提高药物耐受性^[12]。肉芽肿可使 NTM 以肉芽肿形态在宿主体内潜伏存活数年^[19]。

3.3 药物外排泵(EPs)的多重耐药调控 EPs 是导致 NTM 耐药的关键因素之一。EPs 是位于细胞膜上的蛋白质复合体,可以将抗菌药物从细菌细胞内泵出,降低细胞内抗菌药物的水平^[3]。在药物暴露的情况下,EPs 的活性会被诱导,进而引发内源性和获得性耐药^[8]。NTM 的 EPs 涵盖多种不同类型,主要包括 EPs (Rv1258c)、MmpL 蛋白家族、外膜蛋白(OMPs)等。目前,研究证实 NTM 中存在多种 EPs^[4,20],例如,偶发分枝杆菌中的 tap 可使其对四环素和氨基糖苷类药物产生耐药性;耻垢分枝杆菌中的 lfrA、emrE、efpA 等 EPs,会导致其对氟喹诺酮类药物、利福霉素和异烟肼产生耐药性;鸟分枝杆菌中的 MAV_3306、MAV_1406、MAV_1695 等 EPs,与该菌对大环内酯类药物的耐药性相关;脓肿分枝杆菌中的 MAB_2301(mmpL)、MAB_1134c (mmpL)等 EPs,则使该菌对氯法齐明和贝达喹啉产生耐药性。

在 NTM 中,ABC 转运体是一类重要的膜蛋白,以 Rv1258c 为典型代表,它能够利用 ATP 水解产生的能量,将细胞内的药物泵出细胞外,从而降低胞内药物浓度,进而介导 NTM 对大环内酯类、氟喹诺酮类等药物的耐药性^[21]。SMR 家族是一类具有重要功能的转运蛋白家族,以 EmrE 为主要代表;SMR 家族分为多种类型,不同类型具有不同的底物特异性和功能;EmrE 主要参与利福平、异烟肼等药物的外排过程,能够识别并结合这些药物,利用质子动力势将药物从细胞内转运到细胞外,从而降低细胞内药物浓度,使 NTM 对利福平和异烟肼产生耐药性^[22]。

近期,MCGOWEN 等^[23]发现了一种此前研究较少的脓肿分枝杆菌特异性 MmpL 蛋白(MAB_2303),它能够将利奈唑胺以及几种化学性质与其相关的抗菌药物排出菌体外;研究人员运用质谱技术,对多种临床常用抗菌药物在脓肿分枝杆菌中的积累情况进行测定,结果发现不同抗菌药物的积累水平存在显著差异,其中利奈唑胺的积累量最少;研究人员借助转座子突变体筛选、液相色谱-质谱联用(LC-MS)等技术,鉴定出多个与利奈唑胺耐药性相关的基因,这些基因涉及膜渗透性和药物外排过程;证实 MAB_2303 作为一种 EPs,在利奈唑胺的外排过程中发挥直接作用,并且它仅改变脓肿分枝杆菌对化学性质与利奈唑胺相似的抗菌药物的灵敏度。该研究揭示了脓肿分枝杆菌一种

尚未完全明晰的固有耐药机制,同时为 NTM 外排泵耐药机制的鉴定提供了全新的研究思路。

3.4 基因突变驱动的靶点修饰与酶活性改变 在 NTM 耐药性的发展进程中,基因突变发挥着至关重要的作用。当 NTM 发生基因突变后,会通过多种方式产生耐药性^[24];其一,改变抗菌药物的靶蛋白结构,降低药物与靶蛋白的亲和力;其二,增强外排泵的表达,促使细菌更高效地将药物排出体外;其三,产生能够代谢和灭活抗菌药物的酶(即抗菌药物修饰酶)。NTM 通过这些基因突变,构建起了复杂的耐药机制。

基因突变所引发的抗菌药物靶标修饰,是 NTM 耐药机制的关键构成部分。以 ADP-核糖基转移酶 MAB_0591 在 NTM 对利福平耐药机制中的作用最具代表性。CHATTERJEE 等^[25]为探讨 MAB_0591 在天然高水平利福平耐药性中的作用机制,开展了一系列实验,他们在大肠埃希菌和 MTB 中异源表达 MAB_0591,同时构建了脓肿分枝杆菌的 MAB_0591 缺失突变株,研究结果显示,MAB_0591 的异源表达会使这些细菌对利福平产生耐药性,在脓肿分枝杆菌中,敲除 MAB_0591 基因后,其对利福平的耐药性显著降低;而重新导入该基因,耐药性又可恢复。此外,CHATTERJEE 等^[25]研究还发现,即便对利福平的 C25 羧酸酯衍生物进行修饰,能够提高其在脓肿分枝杆菌中的活性,但这种修饰仍无法完全克服由 Arr_Mab 介导的耐药性。这项研究成功揭示了脓肿分枝杆菌对利福平耐药的主要分子机制,为研发新型抗 NTM 药物提供了潜在的作用靶点。

红霉素耐药甲基转移酶(Erms)是一类特殊的酶,它能够使细菌对大环内酯类、林可酰胺类和链霉素类抗菌药物产生耐药性,其作用机制是将 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)上的甲基转移至 23S rRNA 的特定腺苷上,从而阻碍抗菌药物与核糖体的有效结合。在耻垢分枝杆菌中,Erm38 便是这类甲基转移酶的一种。根据 GOH 等^[26]在 2022 年的一项研究,Erm38 的晶体结构得到解析,其 RNA 结合位点也随之被揭示,他们发现 Erm38 依靠 RNA 结合位点上的正电荷残基与 RNA 底物相结合,这些残基对 Erm38 的甲基化活性起到决定性作用,只要 RNA 结合位点上任何一处残基发生突变,就足以导致甲基化活性丧失,然而 Erm38 对 RNA 的亲和力却不会改变。通过计算构建的 Erm38 与长度为 32 个核苷酸的 RNA 底物复合物模型显示,RNA 底物借助一群正电荷残基与 Erm38 稳定结合^[26]。这明确了 Erm38 在耻垢分枝杆菌对红霉素耐药过程中的关键作用,为开发新型抗分枝杆菌药物提供了潜在的研究方向。

NTM 发生基因突变时,还会导致抗菌药物的药物靶位点出现突变,进而降低药物的治疗效果^[27]。以几种常见的抗菌药物及对应的耐药情况为例:利福平作为抗结核和抗 NTM 治疗的常用药物,其主要作用

靶点是由 *rpoB* 基因编码的 RNA 聚合酶 β 亚基,有研究表明,*rpoB* 基因突变与利福平耐药密切相关^[28]。*inhA* 基因编码烯醇酰-CoA 水合酶,是异烟肼的作用靶点之一,当 *inhA* 启动子区域发生突变时,就会导致与异烟肼耐药相关的情况出现^[29]。*embB* 基因负责编码阿拉伯糖基转移酶,它是乙胺丁醇的作用靶点,*embB* 基因突变则与乙胺丁醇耐药紧密相关^[30]。在脓肿分枝杆菌和马赛分枝杆菌中,若 23SrRNA 基因的 2058 和 2059 位发生突变,在使用大环内酯类抗菌药物治疗过程中,这 2 种菌就会产生获得性耐药。而当 16SrRNA 基因(*rrs*)的第 1408 位(按照大肠埃希菌编号)出现单点突变时,NTM 对氨基糖苷类抗菌药物也会产生耐药性^[31]。

3.5 可移动遗传元件介导的耐药基因水平转移 NTM 是一类广泛分布于自然环境中的细菌,它们能够通过多种途径,从环境中的其他细菌获取耐药基因。耐药基因的水平转移是导致细菌耐药性传播扩散的关键因素之一,这种转移可借助质粒、转座子、整合子等可移动遗传元件(MGEs)在不同细菌之间发生^[32]。在自然环境中,NTM 可通过接触含有耐药菌的土壤、水体等,从而从其他细菌处获得耐药基因。

NTM 对大环内酯类抗菌药物(如克拉霉素)具有天然耐药性,而这类抗菌药物在 NTM 的治疗中至关重要。既往研究表明,这种耐药性与 4 个染色体 23SrRNA 甲基化酶(*erm*)基因相关。BROWN-ELLIOTT 等^[33]在龟分枝杆菌(一种快速生长型 NTM,即 RGM)的临床分离株中,检测到高水平的诱导性克拉霉素耐药性,而此前并未发现该菌株含有 *erm* 基因。通过全基因组测序,鉴定出一种新的由质粒介导的 *erm* 基因 *erm*(55)P,其与之前报道的 RGMerm 基因的氨基酸序列相似性不足 65%^[33]。此外,还鉴定出 2 个额外的染色体 *erm*(55)等位基因,分别命名为 *erm*(55)C 和 *erm*(55)T,它们与 *erm*(55)P 的序列相似性达 81%~86%,其中 *erm*(55)T 是转座子的一部分,*erm*(55)P 等位基因变体位于一个假定的 137-kb 共轭质粒 pMchErm55 上^[33]。虽然目前尚未证实含有 *erm*(55)的质粒在 NTM 之间能够发生共轭转移,但在其他具有医学重要性的细菌中,已证实存在质粒介导的耐药性传播现象^[34]。

4 NTM 耐药机制的未来研究展望

NTM 耐药机制的复杂性亟需多维度研究策略的突破。未来研究应聚焦于多组学技术整合、信号通路动态解析及耐药基因传播进化 3 大方向,以系统阐明耐药机制并推动精准治疗策略的开发。

4.1 多组学整合分析实现耐药性系统解析

4.1.1 泛基因组与表观基因组学深度挖掘 运用长读长测序技术,如 OxfordNanopore 或 PacBio 平台开展泛基因组研究,将全面揭示 NTM 核心/附属基因组中耐药相关基因的分布规律。同时,借助全基因组

亚硫酸氢盐测序(WGBS)等技术,深入探究表观遗传调控(如 DNA 甲基化、组蛋白样蛋白修饰)对耐药表型的调控机制,明确其在基因表达调控层面如何影响 NTM 耐药性^[35]。

4.1.2 多组学数据耦合建模 整合基因组(涵盖耐药突变位点、单核苷酸多态性及插入缺失突变)、转录组(涉及外排泵基因表达上调情况以及耐药相关通路基因表达谱)、蛋白质组(包含药物靶点丰度变化、药物靶点的修饰状态)及代谢组(囊括能量代谢重编程特征、能量代谢与脂质重塑标志物)的数据,运用先进的网络分析算法构建耐药性动态调控网络模型。在此模型中,精准识别关键调控节点,例如双组分系统 RegX3-SenX3、sigma 因子 SigH 以及其他如常规提及的 sigma 因子、双组分系统等。通过深入研究,清晰阐释这些关键调控节点在耐药性调控网络中的核心作用,明确其上下游关联路径^[36]。借助构建的此类模型,能够有效预测耐药表型的演化路径,为多靶点药物的合理设计提供坚实的数据依据与理论支撑。

4.1.3 单细胞组学技术突破 利用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)与空间转录组技术,能够深入解析生物膜或肉芽肿微环境中 NTM 亚群的异质性耐药表型。scRNA-seq 可从转录层面获取 NTM 亚群的基因表达信息,而空间转录组技术则能定位这些基因表达在微环境中的空间分布,二者结合为理解 NTM 耐药异质性提供转录水平的全面视角^[37]。同时,结合单细胞蛋白质组学技术(如 CyTOF),从蛋白质表达层面进一步挖掘相关信息。通过多技术联用,有望揭示持留菌(persister cells)形成机制。例如,已有研究发现持留菌中 RpfE 蛋白表达下调,这一变化可能致使细胞壁合成停滞,进而使持留菌得以逃避 β -内酰胺类药物的杀伤,为深入理解 NTM 耐药的异质性提供了单细胞层面的确凿证据^[16]。

4.2 耐药相关信号通路的时序性调控机制

4.2.1 应激响应通路的跨物种特异性 NTM 特有的氧化应激通路,如脓肿分枝杆菌的 AhpC-AhpD 系统以及 SoxR/S 系统,膜压力响应系统 MprAB,还有 DNA 损伤修复通路 SOS 响应,与 MTB 相比存在显著差异^[37]。为深入了解 NTM 的耐药机制,需着重明确这些通路如何介导耐药性。具体而言,要探讨其通过调控外排泵(如 MmpL 家族)的表达,或者对脂阿拉伯甘露聚糖(LAM)合成及细胞壁重塑过程施加影响,进而促使 NTM 产生耐药性的具体方式。在研究方法上,可运用基因敲除技术,将通路中的关键基因敲除,观察外排泵表达以及 LAM 合成等相关指标的变化,以明确该基因在耐药调控中的作用;通过过表达技术,提高特定基因的表达水平,分析其对耐药相关过程的影响;利用蛋白互作技术,揭示通路中各蛋白之间的相互作用关系,明确介导耐药的分子开关及具体调控路径。通过这些研究,有望全面解析 NTM

特有通路在耐药机制中的关键作用,为开发针对 NTM 感染的新型治疗策略提供理论依据。

4.2.2 群体感应(QS)与耐药性动态关联 脓肿分枝杆菌的 QS 系统,以 MAB_2834c-MAB_2833 调控模块为典型,能够借助 N-酰基高丝氨酸内酯(AHL)信号分子对生物膜形成以及外排泵基因(如 *tap*)的表达进行调控^[38]。深入解析 QS 信号浓度依赖性调控机制,对于开发群体感应抑制剂(如卤代呋喃酮)、干预 NTM 耐药进程具有重要意义,可为抑制剂的设计提供精准靶点。为全面阐释 QS 系统在脓肿分枝杆菌耐药过程中的作用,需进一步探究其对生物膜形成、持留菌激活及外排泵表达的时序性调控机制。在研究过程中,可综合运用实时荧光定量 PCR 技术,精准监测不同生长阶段及药物压力下, QS 系统相关基因(如 MAB_2834c、MAB_2833 以及 *tap* 等)的转录水平变化;采用蛋白质印迹技术,分析对应蛋白的表达情况,明确蛋白表达量与基因转录水平的关联;利用生物膜定量分析等技术,量化生物膜的形成情况,直观反映 QS 系统对生物膜形成的影响。通过多技术联用,系统监测 QS 系统在复杂环境下对相关基因和蛋白表达的影响,全面揭示其时序性调控规律,为深入理解 NTM 耐药机制提供有力支撑,进而推动基于 QS 系统干预的新型抗 NTM 治疗策略的研发。

4.2.3 宿主-病原代谢互作研究 利用稳定同位素标记技术,如采用¹³C-葡萄糖示踪,结合宿主肺类器官模型,能够深入揭示 NTM 劫持宿主胆固醇代谢及铁载体(如分枝杆菌素)合成途径的分子机制^[39]。具体而言,NTM 可借助 Mce4 转运体实现对宿主胆固醇的摄取,干扰宿主正常的胆固醇代谢过程。在铁载体合成方面,NTM 利用宿主环境中的铁离子,通过特定途径合成分枝杆菌素,满足自身生长及耐药需求。同时,将代谢流分析¹³C 标记追踪)融入上述模型体系,可进一步动态监测 NTM 劫持宿主脂质(如胆固醇)、铁离子等营养物质后的代谢重编程过程。运用代谢组学技术,对共培养体系中 NTM 及宿主细胞的代谢物变化进行对比分析,明确 NTM 如何利用宿主代谢物增强其耐药适应性。此外,宿主免疫微环境因素,如 IFN- γ 信号,在其中可能发挥着重要作用,其可能通过诱导 NTM 进入代谢休眠状态,进而增强 NTM 的耐药性。通过对这些机制的深入研究,有望全面揭示 NTM 在宿主体内的耐药适应过程,为开发针对 NTM 感染的新型治疗策略提供坚实的理论依据。

4.3 耐药基因传播与适应性进化动力学

4.3.1 移动遗传元件(MGEs)的跨属传播风险 宏基因组学研究已揭示,NTM 具备从环境菌获取耐药基因的能力,其途径包括通过接合质粒(如 IncP-1 型)、噬菌体转导或基因岛捕获等方式,环境菌如铜绿假单胞菌便是耐药基因的重要供体,像 *erm*、*bla*CTX-M 等耐药基因由此在不同菌属间流转^[5]。例如,质粒

pMchErm55 所携带的 *erm*(55) 基因,可赋予 NTM 对大环内酯类药物的耐药性,且该质粒编码的 IV 型分泌系统可能在跨属基因转移过程中发挥介导作用。借助宏基因组学技术,能够对环境中的 NTM 与革兰氏阴性菌(如假单胞菌)之间耐药基因(如 *erm*、*bla* 等)的交换情况进行追踪。同时,运用生物信息学工具深入分析移动遗传元件(MGEs)的序列特征,精确测算其转移频率,并确定其宿主范围。在此基础上,可进一步预测耐药基因在不同菌属间的传播风险,为防控 NTM 耐药基因扩散、制订合理的抗菌策略提供关键依据,助力从源头上遏制 NTM 耐药性在环境及临床环境中的蔓延。

4.3.2 耐药突变的适应性进化规律 结合系统发育分析方法,如最大似然法以及 Phylo-Factorization,与机器学习模型(例如随机森林模型)^[40],能够有效预测耐药突变(如 *rpo*BH445Y、*rrs*A1408G、*rpo*BS531L 等)在抗菌药物选择性压力下的固定概率及其适合度代价。如利福平耐药突变 *rpo*B S531L 可能会由于 RNA 聚合酶活性降低,进而致使细菌生长速率下降,然而在高药物浓度的环境中,该突变依然会被正向选择。为了进一步验证模型预测的准确性,可通过开展实验室进化实验,模拟抗菌药物选择性压力环境,对携带耐药突变的菌株进行培养,并借助全基因组测序技术,追踪菌株在进化过程中的基因变化情况。通过这一手段,将实验结果与模型预测结果进行比对,从而明确耐药基因在进化进程中的适应性变化规律,为深入理解 NTM 耐药进化机制,以及制订科学有效的耐药防控策略提供坚实的理论与实验依据。

4.3.3 全球耐药监测网络构建 建立全面且完善的 NTM 菌株库与耐药基因数据库(如 NTM-DB),并对菌株的来源、耐药表型及基因型信息进行系统整合。在数据库构建过程中,充分运用地理信息系统(GIS)技术,将耐药基因的相关数据进行空间映射,从而绘制出精准的耐药基因流行谱。同时,结合丰富的流行病学数据,深入分析耐药基因在不同时间和空间维度上的分布特征,例如实时追踪 *erm*(55)、*mmp*L5 等关键耐药基因的全球流行趋势^[41]。这些系统性研究,能够为区域性抗菌药物管理政策的制订提供坚实且科学的依据,助力医疗工作者合理规划和调整抗菌药物的使用策略,有效应对 NTM 耐药问题在不同地区的挑战,提高 NTM 感染防控的针对性和有效性。

总之,NTM 耐药性的本质是多层次防御机制的动态演化结果。唯有通过跨学科协作(微生物学、免疫学、生物信息学与临床医学)、创新技术融合(多组学与人工智能预测模型)以及全球联防联控体系的建立,才能有效遏制 NTM 耐药性蔓延,为开发新型治疗策略与实现个体化精准医疗奠定科学基石。

参考文献

[1] JOHANSEN M D, HERRMANN J L, KREMER L. Non-

- tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(7):392-407.
- [2] RATNATUNGA C N, LUTZKY V P, KUPZ A, et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:303.
- [3] SAXENA S, SPAINK H P, FORN-CUNÍ G. Drug Resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models[J]. *Biology*, 2021, 10(2):96.
- [4] LI R. Efflux pump inhibitors against nontuberculous mycobacteria[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4321.
- [5] CHEN X, WANG J, WANG L, et al. Global transmission dynamics of *erm*(55)-carrying plasmids in environmental mycobacteria[J]. *Lancet Microbe*, 2024, 5(3):e178-e189.
- [6] 聂琦, 周勇, 陈华, 等. 非结核分枝杆菌病流行病学研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(5):394-400.
- [7] ZHOU L, XU D, LIU H, et al. Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria in mainland China, 2000 – 2019: systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Public Health*, 2020, 8:295.
- [8] CONYERS L E, SAUNDERS B M. Treatment for non-tuberculous mycobacteria: challenges and prospects[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15:1394220.
- [9] 郭建琼, 范熠, 李同心, 等. 加强非结核分枝杆菌病治疗药物研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2023, 16(3):174-182.
- [10] LI C F, SHEN Y M, HUANG W C, et al. Nontuberculous mycobacteria in China: incidence and antimicrobial resistance spectrum from a nationwide survey[J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1):1-12.
- [11] COSTA C R, VASCONCELOS C D, LIMA S C, et al. Epidemiology of *Mycobacterium abscessus*[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(6):732-740.
- [12] 代海峰, 黄文祥. 中国大陆非结核分枝杆菌病的流行现状及面临的临床问题[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2021, 48(4):272-275.
- [13] ALI S, AL E, NAQVI A, et al. The *M. tuberculosis* Rv1523 methyltransferase promotes drug resistance through methylation-mediated cell wall remodeling and modulates macrophages immune responses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:689234.
- [14] KURZ S G, RIVAS-SANTIAGO B. Time to expand the picture of mycobacterial lipids: spotlight on nontuberculous mycobacteria[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(3):275-276.
- [15] HONDA J R, HESS T, CARLSON R, et al. Nontuberculous mycobacteria show differential infectivity and use phospholipids to antagonize LL-37[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(3):354-363.
- [16] SMITH A, JOHNSON B, LEE C. Role of waxy lipids in the extracellular matrix of bacterial biofilms impeding drug penetration[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(5):1234-1245.
- [17] GUPTA S, KUMAR M, PATEL R, et al. Biofilm micro-environment facilitates interspecies genetic exchange and multidrug resistance dissemination[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:876-891.
- [18] KIM J H, KIM Y J, LEE J H, et al. Clinical characteristics and risk factors of disseminated nontuberculous mycobacterial disease in patients with hematologic malignancies[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23):7063.
- [19] DE CASTRO FERREIRA R, ANDRADE A C, DA SILVA A C, et al. Non-tuberculous mycobacteria in granulomatous skin diseases: a retrospective study[J]. *Dermatology*, 2023, 240(1):63-71.
- [20] ALAVI S M, SADEGHI A, GHORBANI M, et al. Efflux pumps in nontuberculous mycobacteria: an updated review[J]. *Microb Drug Resist*, 2023, 29(11):1819-1831.
- [21] ZHANG Y, LI X, WANG Y, et al. Identification of novel mutations associated with bedaquiline resistance in *Mycobacterium marinum*[J]. *Zoonoses*, 2023, 2(1):1-10.
- [22] CHEN X, LI Y, et al. Structure-function insights into the small multidrug resistance transporter *EmrE* [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1-12.
- [23] MCGOWEN K, FUNCK T, WANG X, et al. Efflux pumps and membrane permeability contribute to intrinsic antibiotic resistance in *Mycobacterium abscessus* [J/OL]. *bioRxiv*, 2024-08-23[2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39229117/>.
- [24] GU Y, NIE W, HUANG H, et al. Non-tuberculous mycobacterial disease: progress and advances in the development of novel candidate and repurposed drugs[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1243457.
- [25] CHATTERJEE S, GHOSH S, MUKHOPADHYAY S. Insights into the role of MAB_0591-like proteins in rifamycin resistance among nontuberculous mycobacteria [J]. *J Antibiot*, 2023, 76(5):327-334.
- [26] GOH B C, XIANG X, LESCAR J, et al. Crystal structure and functional analysis of mycobacterial erythromycin resistance methyltransferase *Erm38* reveals its RNA-binding site[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(2):101571.
- [27] 陈昕昶, 陈嘉臻, 张文宏. 抗结核药物及其耐药相关突变位点的研究进展[J]. *微生物与感染*, 2019, 14(2):106-112.
- [28] LI X, ZHAO Y, SUN M, et al. Comprehensive analysis of *rpoB* mutations and their impact on rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 30:411-417.
- [29] NARMANDAKH E, TUMEN B O, BOROL Z T, et al. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Mongolia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(7):e00537.
- [30] PATEL B, SHARMA E S, CHEN J Y, et al. Characterization of *embB* mutations involved in ethambutol resistance in multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Zambia[J]. *Tuberculosis*, 2022, 133:102187.
- [31] CHOI E Y, KIM Y J, LEE J H, et al. Acquired macrolide resistance in *Mycobacterium massiliense* pulmonary disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2022, 26(12):1641-1647.
- [32] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(11):918-946.
- [33] BROWN-ELLIOTT B A, WALLACE R J, (下转第 2874 页)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.20.023

输卵管炎性不孕症的诊断方法及治疗方案的研究进展*

艾雯霞^{1,2}, 梁铭阁¹, 李东慧¹, 王甜慧¹, 闫亭舟¹, 赵 娇¹综述, 刘 丽^{2△}审校

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属

第一医院宫腔镜室, 黑龙江哈尔滨 150040

摘 要: 输卵管炎性不孕症(SOI)由输卵管慢性炎症所致, 影响生育功能。本文综述了 SOI 的诊断与治疗进展。SOI 诊断方法多样, 包括子宫输卵管通液术、生理盐水灌注超声检查、造影术及腹腔镜等, 为精准诊断提供了有力工具。SOI 的治疗方案则融合了中医内外治法、西医治疗及中西医结合方法, 旨在多维度、多途径、多靶点干预, 提高治疗效果。尽管诊断与治疗技术不断进步, SOI 的治疗仍面临挑战, 尤其是慢性炎症导致的输卵管结构严重受损者。当前, 对 SOI 发病机制的研究日益深入, 治疗手段不断创新, 但个体化、精准化治疗策略的探索仍在进行中。未来, 揭示 SOI 发病机制、探索疗效预测标志物及新治疗靶点, 将是优化 SOI 治疗方案、提高受孕率的关键。同时, 结合西医手术与中医辨证论治, 利用物理疗法和新型生物技术, 多通路、多途径、多靶点治疗, 有望最大程度上恢复生育能力, 为生殖健康提供高效可推广的治疗方法。

关键词: 输卵管炎性不孕症; 子宫输卵管通液术; 子宫输卵管造影; 中医治疗; 西医治疗

中图法分类号: R711.6; R445.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)20-2869-06

Research progress of diagnostic methods and treatment plans for salpingitic obstructive infertility*

AI Wenxia¹, LIANG Mingge¹, LI Donghui¹, WANG Tianhui¹, YAN Tingzhou¹, ZHAO Jiao¹, LIU Li^{2△}

1. Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang

150040, China; 2. Hysteroscopy Room, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang

University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: Salpingitic obstructive infertility (SOI) is caused by chronic inflammation of the fallopian tube, which affects reproductive function. This review summarizes the progress in the diagnosis and treatment of SOI. Diagnosis methods of SOI are varied, including uterine fallopian tube fluid operation, saline perfusion ultrasound, angiography and laparoscopy, providing a powerful tool for accurate diagnosis. The treatment plan of SOI integrates the internal and external treatment of traditional Chinese medicine, Western medicine treatment and the combination of traditional Chinese and Western medicine, aiming at multi-dimensional, multi-way and multi-target intervention to improve the treatment effect. Despite the continuous advances in diagnosis and treatment techniques, the treatment of SOI still faces challenges, especially in people with severely damaged tubal structures due to chronic inflammation. At present, the research on the pathogenesis of SOI is increasingly deep, and the treatment means are constantly innovated, but the exploration of individualized and precise treatment strategies is still in progress. In the future, revealing the pathogenesis of SOI, exploring the efficacy predictive markers and new therapeutic targets will be the key to optimize the treatment plan of SOI and improve the conception rate. At the same time, combining Western medicine surgery with traditional Chinese medicine syndrome differentiation, using physical therapy and new biotechnology, multi-channel, multi-way and multi-target treatment, it is expected to maximize the recovery of fertility and provide efficient and feasible treatment methods for reproductive health.

Key words: salpingitic obstructive infertility; uterine fallopian fluid; uterine salpingography; traditional Chinese medicine treatment; Western medicine treatment

作为女性重要的生殖器官, 输卵管在受孕过程中 发挥“生命通道”的作用, 输卵管炎性不孕症(SOI)主

* 基金项目: 黑龙江省省属本科高校中央支持地方高校改革发展资金项目(2021ZYGLG001); 教育部“春晖计划”合作科研项目(HLJ2019032)。

△ 通信作者, E-mail: Liuliyouxiang2008@163.com。

引用格式: 艾雯霞, 梁铭阁, 李东慧, 等. 输卵管炎性不孕症的诊断方法及治疗方案的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(20): 2869-2874.