

· 临床论著 ·

海分枝杆菌临床分离株对BALB/c小鼠和Wistar大鼠
致病毒理性实验研究

林存智 李金凤 王芳芳 曹艺巍 朱新红

【摘要】 目的 探讨海分枝杆菌临床分离株对BALB/c小鼠和Wistar大鼠致病毒理性的免疫学特征, 提高对海分枝杆菌临床感染的认识。**方法** 将从1例海分枝杆菌手部感染患者脓液中的分离株, 采用改良罗氏培养基, 28~32 °C恒温环境避光培养7~10 d后, 挑取培养基菌落, 应用McFarland比浊法估计所配制的细菌剂量浓度。选择雄性BALB/c小鼠30只, 数字随机法分为实验A组、实验B组、对照E组。取0.1 ml菌液(浓度: 3×10^8 cfu/ml)经尾静脉注射感染实验A组, 腹腔注射感染实验B组, 对照E组经尾静脉注射0.9%氯化钠0.1 ml液体。感染4周后处死BALB/c小鼠, 留取1 ml血液, 采用ELISA法分别检测3组小鼠血清中IL-2、IL-4、IL-10、IL-12。选择雄性Wistar大鼠30只, 数字随机法分为实验C组、实验D组、对照F组。实验C组经尾静脉注射0.1 ml菌液, 实验D组将大鼠尾根部皮肤破损, 滴入0.1 ml菌液, 对照F组尾静脉注射0.9%氯化钠0.1 ml。感染4周后处死, 分别留取血液2 ml, 采用全自动生化仪分别检测上述3组血清中C3、C4、CRP及IgA、IgG和IgM。**结果** 实验A组和实验B组小鼠血清中IL-2、IL-10、IL-12无统计学差异($t = 0.486 \sim 0.978$, $P = 0.341 \sim 0.633$), 而IL-4表达有差异性($t = 2.534$, $P = 0.021$)。实验A组和实验B组分别与对照E组比较差异有统计学意义($t = 5.763 \sim 17.283$, $P = 0.001 \sim 0.009$); 实验C组分别与实验D组、对照F组比较, C3、C4活性及CRP、IgA、IgG和IgM分泌有统计学差异($t = 2.206 \sim 7.512$, $P = 0.000 \sim 0.007$), 而实验D组与对照F组比较无统计学差异($t = 0.570 \sim 1.239$, $P = 0.136 \sim 0.576$)。**结论** 海分枝杆菌为条件性致病菌, 小鼠和大鼠全身感染后可引起白细胞介素及免疫球蛋白表达增加, 补体活性增强, 而局部感染不会引起补体活性增强及免疫球蛋白高表达。

【关键词】 海分枝杆菌; 白细胞介素类; 补体; 免疫球蛋白类

Pathopoiesis empirical study on *Mycobacterium marinum* clinical isolate from a infected case for BALB/c mice and Wistar rats LIN Cun-zhi, LI Jin-feng, WANG Fang-fang, CAO Yi-wei, ZHU Xin-hong. Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: ZHU Xin-hong, Email: zhudoc@126.com

【Abstract】 Objective To explore the immunology characteristic of BALB/c mice and Wistar rats to *Mycobacterium marinum* pathogen isolated from a clinic case, and to improve the comprehension for the clinical infection with *Mycobacterium marinum*. **Methods** Took a strain from one case infected in a hand middle finger with *Mycobacterium marinum*, then cultivate it by improved Roche Media, in constant temperature, 28-32 °C, away from light for 7-10 days. We picked up bacterial colonies from culture media, and prepared bacterial solution by McFarland turbidimetry. Thirty male BALB/c mice were selected and divided them into three groups randomly, experimental group A and group B, control group E. Group A and group B mice were infected with 0.1 ml germ liquid by caudal vein and abdominal cavity injected (germ density, 3×10^8 cfu/ml), respectively. Control group E were received 0.9% sodium chloride 0.1 ml liquid by caudal vein. All of mice were executed after infection for 4 weeks, and collected 1 ml blood to detect the IL-

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.021

作者单位: 266003, 青岛市 青岛大学医学院附属医院呼吸科(林存智, 李金凤, 王芳芳, 曹艺巍); 青岛市市立医院内科国际门诊(朱新红)

通讯作者: 朱新红, Email: zhudoc@126.com

2, IL-4, IL-10 and IL-12 by ELISA kits. Thirty male Wistar rats were divided into three groups randomly, experimental group C and group D, control group F. Group C were injected 0.1 ml liquid by caudal vein, group D were dropped 0.1 ml liquid in damaged skin near the root of tail, respectively. Control group F were given 0.9% sodium chloride 0.1 ml liquid by caudal vein. All of rats were sacrificed after infected for 4 weeks, and 2 ml blood was taken from rats, respectively. The blood were detected the C3, C4, CRP, IgA, IgG and IgM by automatic biochemistry machine. **Results** The expression of IL-2, IL-10 and IL-12 in serum is no statistics difference between group A and group B ($t = 0.486-0.978$, $P = 0.341-0.633$), whereas the IL-4 has statistics difference in group A and group B ($t = 2.534$, $P = 0.021$). While IL-2, IL-4, IL-10 and IL-12 has statistics difference in experimental group A and group B respectively compare with control group E ($t = 5.763-17.283$, $P = 0.001-0.009$). The activity of C3 and C4, as well as the secretion of CRP, IgA, IgG and IgM have statistics difference in group C compare with group D and control group F respectively ($t = 2.206-7.512$, $P = 0.000-0.007$), but it has no difference in experimental group D and control group F ($t = 0.570-1.239$, $P = 0.136-0.576$). **Conclusions** *Mycobacterium marinum* is a conditional pathogenic bacterium. The expression of interleukins and immunoglobulin are increased, and the complement activity of C3 and C4 are reinforcing in BALB/c and Wistar infected with *Mycobacterium marinum*. But the local infection can not cause the strength of complement activity and the increase of immunoglobulin.

【Key words】 *Mycobacterium marinum*; Interleukins; Complements; Immunoglobulins

海分枝杆菌 (*M. marinum*) 为非结核分枝杆菌 (non-mycobacterium tuberculosis, NTM) 的一种, Runyon分类中属于 I 群 (光产色菌), 为条件致病菌, 主要存在于海水、淡水中或寄生在鱼、虾和蟹类体表面。海分枝杆菌不直接感染人类, 多因破损的皮肤或直接受到鱼、虾或蟹的刺伤而导致感染, 以皮肤感染多见, 抗感染治疗效果差。现将1例确诊的海分枝杆菌感染手中指的病例, 并将分离培养出的海分枝杆菌菌株进行小鼠和大鼠实验, 探讨感染后引起的小鼠和大鼠免疫学及补体的特征性改变。

资料与方法

一、研究对象

患者, 男性, 52岁, 渔民, 右手中指被活鱼刺伤5小时后, 开始红、肿、疼痛, 自服用阿莫西林 0.5 g/次, 每日3次, 抗感染治疗5 d后未见好转。1个月后皮肤破损处开始有脓液溢出, 去医院就诊, 初步诊断为“腱鞘炎”, 行手术切开引流、清扫, 给予头孢氨苄胶囊 0.5 g/次, 每日3次, 治疗10 d后好转停药。2个月后再次出现脓液溢出且伤口面积增大。经过8个多月的间断阿莫西林及左氧氟沙星

0.4 g/次, 每日1次, 抗感染治疗后未见好转, 伤口处不断有黄色脓液溢出。在青岛大学医学院附属医院骨外科行第二次手术, 术前留取脓液, 采用改良罗氏培养基, 28~32 °C 恒温环境避光进行培养, 7~10 d可以看见菌落生长, 菌落经日光照射24 h后, 可见黄色色素, 经中国海洋大学水产学院教育部重点实验室-病害与免疫学实验室菌型鉴定为海分枝杆菌。第二次手术组织病理检查结果可见多核巨细胞、类上皮细胞形成的肉芽肿, 无干酪样坏死, 见多量淋巴细胞浸润, 考虑“皮肤结核”感染可能。

二、实验材料与方法

1. 实验动物: 选取雄性BALB/c小鼠30只, 周龄3~4周, 平均体质量 (120 ± 8) g, 数字随机法分成实验A组和实验B组、对照E组, 每组各10只; 选取雄性Wistar大鼠30只, 周龄6~8周, 平均体质量 (400 ± 25) g, 数字随机法分成实验C组和实验D组、对照F组, 每组各10只。在动物实验室内, 每组动物分别饲养, 喂食同样的鼠粮。实验鼠均为合格实验鼠。

2. 方法

(1)菌液配制: 挑取改良罗氏培养基中的菌落, 置于0.9%生理盐水5 ml中, 摇匀, 应用McFarland比浊法估计所配制的细菌剂量, 见表1。

表1 McFarland比浊法估计细菌浓度

试管号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1% BaCl ₂ (ml)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
1% H ₂ SO ₄ (ml)	9.9	9.8	9.7	9.6	9.5	9.4	9.3	9.2	9.1	9.0
相当于每毫升的细菌数 (亿)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30

(2)实验方法: 实验A组BALB/c小鼠经尾静脉注射0.1 ml菌液, 实验B组经腹腔注射0.1 ml菌液(浓度: 3×10^8 cfu/ml), 对照E组经尾静脉注射0.9%氯化钠0.1 ml。感染4周后处死小鼠, 留取静脉血1 ml, 采用ELISA方法分别检测血清中IL-2、IL-4、IL-10和IL-12, ELISA实验方法按照试剂盒说明书进行操作; Wistar大鼠实验C组经尾静脉注射0.1 ml菌液, 实验D组将大鼠尾根部皮肤破损, 滴入0.1 ml菌液, 对照F组经尾静脉注射0.9%氯化钠0.1 ml, 感染4周后, 处死大鼠留取静脉血2 ml, 采用全自动生化仪分别检测C3、C4、CRP及IgA、IgG和IgM。

3. 实验试剂与设备: 实验试剂白细胞介素IL-2、IL-4、IL-10、IL-12测定的ELISA试剂盒是由上海森雄科技实业有限公司提供; 补体和免疫球蛋白的检测采用日本进口7280型日立全自动生化分析仪, 实验试剂由北京科美东雅生物技术有限公司提供。实验鼠是由青岛市药检所和青岛市动物检验检疫所提供的健康合格的雄性BALB/c小鼠和雄性Wistar大鼠。

三、统计学处理: 实验数据采用SPSS 16.0统计软件包进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组数值方差分析比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、白细胞介素检测

BALB/c小鼠感染4周后, 血清白细胞介素IL-2、IL-10、IL-12的表达在实验A组和实验B组之间差异无统计学意义($t = 0.978$, $P = 0.341$; $t =$

0.486, $P = 0.633$; $t = 0.618$, $P = 0.544$), 而IL-4的表达差异具有统计学意义($t = 2.534$, $P = 0.021$)。实验A组与对照组E组比较, IL-2、IL-4、IL-10、IL-12的表达差异具有统计学意义($t = 9.071$, $P = 0.004$; $t = 17.283$, $P = 0.001$; $t = 13.200$, $P = 0.010$; $t = 10.333$, $P = 0.005$); 实验B组与对照E组比较, 差异具有统计学意义($t = 5.763$, $P = 0.002$; $t = 15.180$, $P = 0.001$; $t = 12.771$, $P = 0.002$; $t = 8.607$, $P = 0.009$), 见表2。

二、补体和CRP检测

Wistar大鼠感染4周后血清中补体C3和C4活性增强, CRP明显增高, 实验C组C3、C4与CRP与实验D组比较, 差异具有统计学意义($t = 3.042$, $P = 0.007$; $t = 4.310$, $P = 0.000$; $t = 3.229$, $P = 0.005$)。实验C组C3、C4和CRP与对照F组比较, 差异具有统计学意义($t = 5.609$, $P = 0.003$; $t = 6.236$, $P = 0.007$; $t = 4.921$, $P = 0.000$); 而实验D组C3、C4和CRP与对照F组比较, 差异均无统计学意义($t = 1.023$, $P = 0.320$; $t = 1.562$, $P = 0.136$; $t = 0.570$, $P = 0.576$), 见表3。

三、免疫球蛋白检测

Wistar大鼠感染4周后血清中免疫球蛋白IgA、IgG和IgM分泌均增加, 实验C组IgA、IgG和IgM与实验D组比较, 差异具有统计学意义($t = 2.206$, $P = 0.040$; $t = 5.553$, $P = 0.009$; $t = 2.359$, $P = 0.029$); 实验C组IgA、IgG和IgM与对照F组比较, 差异具有统计学意义($t = 3.322$, $P = 0.004$; $t = 7.512$, $P = 0.006$; $t = 4.639$, $P = 0.000$); 实验D组IgA、IgG和IgM与对照F组比较, 差异均无统计学意义($t = 1.085$, $P = 0.292$; $t = 1.239$, $P = 0.231$; $t = 0.656$, $P = 0.520$), 见表4。

表2 实验组和对照组小鼠血清白细胞介素检测结果 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2	IL-4	IL-10	IL-12
实验A组	10	15.00 \pm 1.15 ^{ab}	34.00 \pm 2.65 ^{cd}	53.00 \pm 4.32 ^{ef}	25.00 \pm 3.36 ^{gh}
实验B组	10	16.00 \pm 3.02 ⁱ	38.00 \pm 4.23 ^j	54.00 \pm 4.86 ^k	24.00 \pm 3.86 ^l
对照E组	10	10.00 \pm 1.31	15.00 \pm 2.25	20.00 \pm 3.42	12.00 \pm 2.13

注: 与实验B组比较, ^a $t = 0.978$, $P = 0.341$; ^b $t = 2.534$, $P = 0.021$; ^c $t = 0.486$, $P = 0.633$; ^d $t = 0.618$, $P = 0.544$ 。与对照E组比较, ^e $t = 9.071$, $P = 0.004$; ^f $t = 17.283$, $P = 0.001$; ^g $t = 13.200$, $P = 0.010$; ^h $t = 10.333$, $P = 0.005$; ⁱ $t = 5.763$, $P = 0.002$; ^j $t = 15.180$, $P = 0.001$; ^k $t = 12.771$, $P = 0.002$; ^l $t = 8.607$, $P = 0.009$

表3 Wistar大鼠血清中补体检测结果 (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	C3	C4	CRP
实验C组	10	6.50 \pm 1.12 ^{ab}	1.70 \pm 0.54 ^{cd}	1.38 \pm 0.22 ^{ef}
实验D组	10	4.90 \pm 1.23 ^g	0.80 \pm 0.38 ^h	1.04 \pm 0.25 ⁱ
对照F组	10	4.50 \pm 0.13	0.60 \pm 0.14	0.90 \pm 0.12

注: 与实验D组比较, ^a $t = 3.042$, $P = 0.007$; ^b $t = 4.310$, $P = 0.000$; ^c $t = 3.229$, $P = 0.005$ 。与对照F组比较, ^d $t = 5.609$, $P = 0.003$; ^e $t = 6.236$, $P = 0.007$; ^f $t = 4.921$, $P = 0.000$; ^g $t = 1.023$, $P = 0.320$; ^h $t = 1.562$, $P = 0.136$; ⁱ $t = 0.570$, $P = 0.576$

表4 Wistar大鼠血清中免疫球蛋白检测结果 (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgA	IgG	IgM
实验C组	10	1.90 \pm 0.35 ^{ab}	172.00 \pm 11.98 ^{cd}	20.50 \pm 2.50 ^{ef}
实验D组	10	1.60 \pm 0.25 ^g	142.00 \pm 12.18 ^h	17.20 \pm 3.65 ⁱ
对照F组	10	1.50 \pm 0.15	136.00 \pm 9.28	16.40 \pm 1.25

注: 与实验D组比较, ^a $t=2.206$, $P=0.040$; ^b $t=5.553$, $P=0.009$; ^c $t=2.359$, $P=0.029$ 。与对照F组比较, ^d $t=3.322$, $P=0.004$; ^e $t=7.512$, $P=0.006$; ^f $t=4.639$, $P=0.000$; ^g $t=1.085$, $P=0.292$; ^h $t=1.239$, $P=0.231$; ⁱ $t=0.656$, $P=0.520$

讨 论

海分枝杆菌为非结核分枝杆菌的一种亚型, 为条件性致病菌, 可以引起人类的感染, 尤其在海洋渔业作业人员及热带鱼观赏养殖人员, 其感染机会明显增加。高危因素为鱼类接触史, 尤其是被鱼或虾蟹类刺伤, 大部分仅表现为皮肤的感染, 局部皮肤结节、溃疡或化脓样病变, 大多持续时间较长, 一般抗菌药物治疗效果差^[1-3]。感染部位多以手部或双上肢, 或者已存在的皮肤损伤后接触感染源为常见, 临床上大多数误诊为“腱鞘炎”, 最终多采用手术治疗^[4-7]。海分枝杆菌感染后病理表现为结核性肉芽肿样改变, 干酪样坏死少见, 与结核分枝杆菌在病理上难以区别, 确诊需做菌种鉴定。海分枝杆菌在28~32℃恒温环境, 改良罗氏培养基中生长良好, 需要避光培养, 7~10 d后即可见菌落生长, 菌落经日光照24 h后可产生黄色色素。

Th2型细胞因子为免疫抑制因子, 对机体的免疫功能起抑制作用, 其代表性因子为IL-4和IL-10。机体受到病原微生物感染后, 其表达明显增加, 致使机体免疫功能受损, 为致病菌在机体内的繁殖提供有利的复制环境。Th1型细胞因子为免疫保护因子, 对机体免疫功能起到一定的保护作用。当机体受到致病菌的侵袭时, 可以限制致病菌在机体内的进一步繁殖, 通过免疫杀伤细胞起到杀灭致病菌的作用, 其代表因子为IL-2和IL-12。本研究证实BALB/c小鼠受到海分枝杆菌感染4周后, IL-4、IL-10及IL-2、IL-12的表达上调, 但IL-4和IL-10的表达更加明显, 与对照组E比较存在明显差异性。实验A组和实验B组之间IL-4表达存在差异性, 说明海分枝杆菌感染4周后, 表现为免疫抑制作用大于免疫保护作用, 最终导致感染后小鼠免疫功能低下。实验研究结果提示在临床感染病例的治疗中, 在应用抗分枝杆菌药物治疗的同时, 应该适当给予免疫调节剂治疗, 以增强机体的免疫功能。国外学者Guidry等^[8]体外实验研究表明小鼠受到分枝杆菌菌体抗原刺激后, 机体分泌IL-2和IL-12的能力明显增加, 而Ito等^[9]对小鼠研究表明分枝杆菌抗原刺激

后, IL-4和IL-10分泌也是明显增加, 均与本研究结果一致。未见国内关于海分枝杆菌小鼠感染的实验研究报道。

补体分子在正常生理情况下均以非活化形式存在于血清中, 当机体受到某种致病微生物刺激后, 补体分子出现级联反应, 依次活化, 最终产生溶细胞性效应, 起到杀菌作用, 保护机体对外来抗原的侵害, 是机体免疫防御机制的重要补充。补体C3是血清中含量最丰富的补体成分, 在补体经典激活途径与旁路途径中均发挥重要作用。C3作为急性时相反应蛋白, 在急性炎症、传染病早期时均出现增高。C4作为C1酯酶的底物, 参与补体经典激活途径。C-反应蛋白(CRP)是一种能与肺炎链球菌C多糖发生反应的急性时相反应蛋白, 具有激活补体和免疫调理作用。本研究表明海分枝杆菌感染Wistar大鼠4周后, 血清中C3、C4和CRP的水平明显增高, 全身感染比局部感染的活性更强。说明补体C3、C4和CRP的在防御海分枝杆菌的感染方面起到对机体的保护作用。而局部感染与对照组之间比较C3、C4活性及CRP无差异。Bhattacharya等^[10]和May等^[11]发现人感染分枝杆菌后血清C3和C4增高, 与本研究结果一致。Eid等^[12]和Segal等^[13]研究表明全身感染CRP反应性增高, Aboud等^[14]和Streit等^[15]研究表明人局部感染分枝杆菌后CRP水平正常, 均与本研究结果一致, 说明局部感染不会引起全身免疫反应, 临床表现无全身中毒症状。

免疫球蛋白IgA主要存在于胃肠道和支气管分泌液中, 参与黏膜局部免疫保护, 与相应病原微生物结合, 阻止病原体黏附到细胞表面, 发挥局部抗感染作用。IgG是机体内含量最高的免疫球蛋白, 参与再次免疫应答, 体内分布广泛, 是机体抗感染的主要抗体。IgM单体以膜结合型表达于B细胞表面, 是机体初次体液免疫应答中最早出现的抗体, 是机体抗感染的“先头部队”, 血清中检出IgM提示新近感染的可能。本研究显示, 海分枝杆菌感染的大鼠4周后, 血清中免疫球蛋白IgA、IgG和IgM的分泌增高, 实验C组与实验D组和对照F组大鼠比较差异有统计学意义, 实验D组与对照F组之间免疫

球蛋白的分泌差异无统计学意义。May等^[11]和Raja等^[16]对人感染分枝杆菌后研究表明, IgG、IgM、IgA水平增加。Mizusawa等^[17]研究认为病情越重感染患者, 血清中的免疫球蛋白IgM、IgG、IgA分泌水平增高的越明显。说明机体感染分枝杆菌4周后, 体液免疫已经形成。

随着对海洋资源的开发利用, 人感染海分枝杆菌的病例近几年来有增加的趋势, 对于被鱼、虾、蟹刺伤后, 或者有已经存在的皮肤损伤接触鱼虾或海水等可能存在海分枝杆菌的环境, 伤口难以愈合, 抗菌药物治疗无效时, 应该考虑到是否存在海分枝杆菌感染可能, 需要进一步进行细菌培养和菌型鉴定或组织病理学检查。

参 考 文 献

- 1 刘云杰, 蔡林, 张建中. 螃蟹钳伤后发生游泳池肉芽肿1例. 中国皮肤性病学杂志, 2006, 20(7): 434-435.
- 2 唐旭华, 何定阳, 章星琪. 夫妻共患皮肤海鱼分枝杆菌感染. 皮肤性病诊疗学杂志, 2011, 18(1): 47-48.
- 3 李薇薇, 涂平, 陈伟, 等. 皮肤非结核分枝杆菌感染1例. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(1): 55-56.
- 4 Adhikesavan LG, Harrington TM. Local and disseminated infections caused by *Mycobacterium marinum*: an unusual cause of subcutaneous nodules. J Clin Rheumatol, 2008, 14(3): 156-160.
- 5 Salik D, Del Marmol V. Refractory hand ulceration: a case of chronic ulceration and sporotrichoid spread in a fish tank hobbyist following *mycobacterium marinum* infection. Case Rep Dermatol, 2011, 3(2): 137-141.
- 6 Lau SK, Curreem SO, Ngan AH, et al. First report of disseminated *Mycobacterium* skin infection in two liver transplant recipients and rapid diagnosis by hsp65 gene sequencing. J Clin Microbiol, 2011, 49(11): 3733-3738.
- 7 Feng Y, Xu H, Wang H, et al. Outbreak of a cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in Jiangsu Hainan, China. Diagnostic Microbiology and Infection Disease, 2011, 71(3): 267-272.
- 8 Guidry TV, Hunter RL Jr, Actor JK. Mycobacterial glycolipid trehalose 6, 6'-dimycolate-induced hypersensitive granulomas: contribution of CD4⁺ lymphocytes. Microbiology, 2007, 153(10): 3360-3369.
- 9 Ito T, Schaller M, Hogaboam CM, et al. TLR9 activation is a key event for the maintenance of a mycobacterial antigen-elicited pulmonary granulomatous response. Eur J Immunol, 2007, 37(10): 2847-2855.
- 10 Bhattacharya A, Ranadive SN, Kale M, et al. Antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay for determination of immune complexes in clinical tuberculosis. Am Rev Respir Dis, 1986, 134(2): 205-209.
- 11 May JJ, Katilus J, Henson PM, et al. The purification and identification of circulating immune complexes in tuberculosis. Am Rev Respir Dis, 1983, 128(5): 920-925.
- 12 Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, et al. Prosthetic joint infection due to rapidly growing mycobacteria: report of 8 cases and review of the literature. Clin Infect Dis, 2007, 45(6): 687-694.
- 13 Segal A, Krauss ES. Infected total hip arthroplasty after intravesical bacillus Calmette-Gurin therapy. J Arthroplasty, 2007, 22(5): 759-762.
- 14 Abood A, Kang N. Trigger thumb in a fish-owner. J R Soc Med, 2006, 99(7): 370.
- 15 Streit M, BÖHLEN LM, Hunziker T, et al. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection with extensive cutaneous eruption and bacteremia in an immunocompromised patient. Eur J Dermatol, 2006, 16 (1): 79-83.
- 16 Raja A, Ranganathan UD, Bethunaickan R. Improved diagnosis of pulmonary tuberculosis by detection of antibodies against multiple *Mycobacterium tuberculosis* antigens. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 60(4): 361-368.
- 17 Mizusawa M, Kawamura M, Takamori M, et al. Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(3): 544-548.

(收稿日期: 2013-07-13)

(本文编辑: 李卓)

林存智, 李金凤, 王芳芳, 等. 海分枝杆菌临床分离株对BALB/c小鼠和Wistar大鼠致病毒理性实验研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (5): 712-716.