

艾滋病合并结核分支杆菌感染与艾滋病合并非结核分支杆菌感染临床特征及预后的 差异性研究

重庆市公共卫生医疗救治中心

陈耀凯

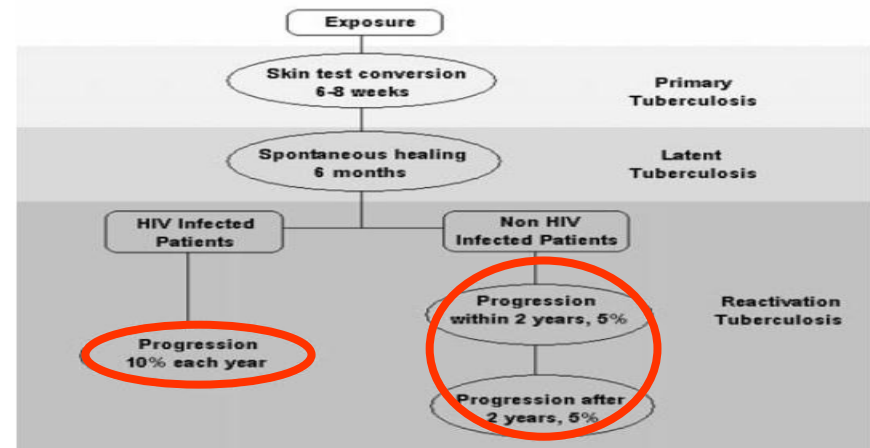
HIV感染者MTB感染风险明显增加

Table 2. Risk factors associated with developing TB disease. Relative risk with respect to the normal population

Risk factor	Relative risk
HIV infection	50-100
Jejunocaecal shunt	27-63
Solid tumours	1-36
Silicosis	8-34
Head and neck neoplasms	16
Haemodialysis	10-15
Haematological neoplasms	4-15
Fibrotic lesions	2-14
Immunosuppressive drugs	2-12
Haemophilia	9
Gastrectomy	5
Low body weight	2-4
Diabetes mellitus	2-4
Heavy smoking	2-4
Normal population	1

Mycobacterial Diseases in HIV-Positive Patients

Dia-Jeanette Thomas, PharmD



HIV是NTM感染的主要风险因素

Table 1

Immunosuppressive conditions and risks for NTM

Underlying disease or treatment	NTM cases in included references	Pulmonary	Disseminated	Skin/soft tissue/catheter	Overall Risk/ Relative Risk (RR)	References
AIDS	972		(100%)		24%	2
Hairy cell leukemia	9		(100%)		5%	56
Hematopoietic stem cell transplant	97	18%	9%	70%	0.4-4.9	48,53,62
Hematologic malignancies	34	76%	24%		1.2%	55
Solid organ transplant	40	50%	15%	35%	0.02 (various organs) 1.1 (lung) per 100 person-years	51,49
Biologic therapy for immune-mediated inflammatory diseases	123	56-67%	8%	35%	74/100,000	25,15
Corticosteroid therapy for chronic respiratory disease	182	(100%)			RR oral: 8 inhaled: 24.3	34,13

CD4低于50者更易发生NTM感染

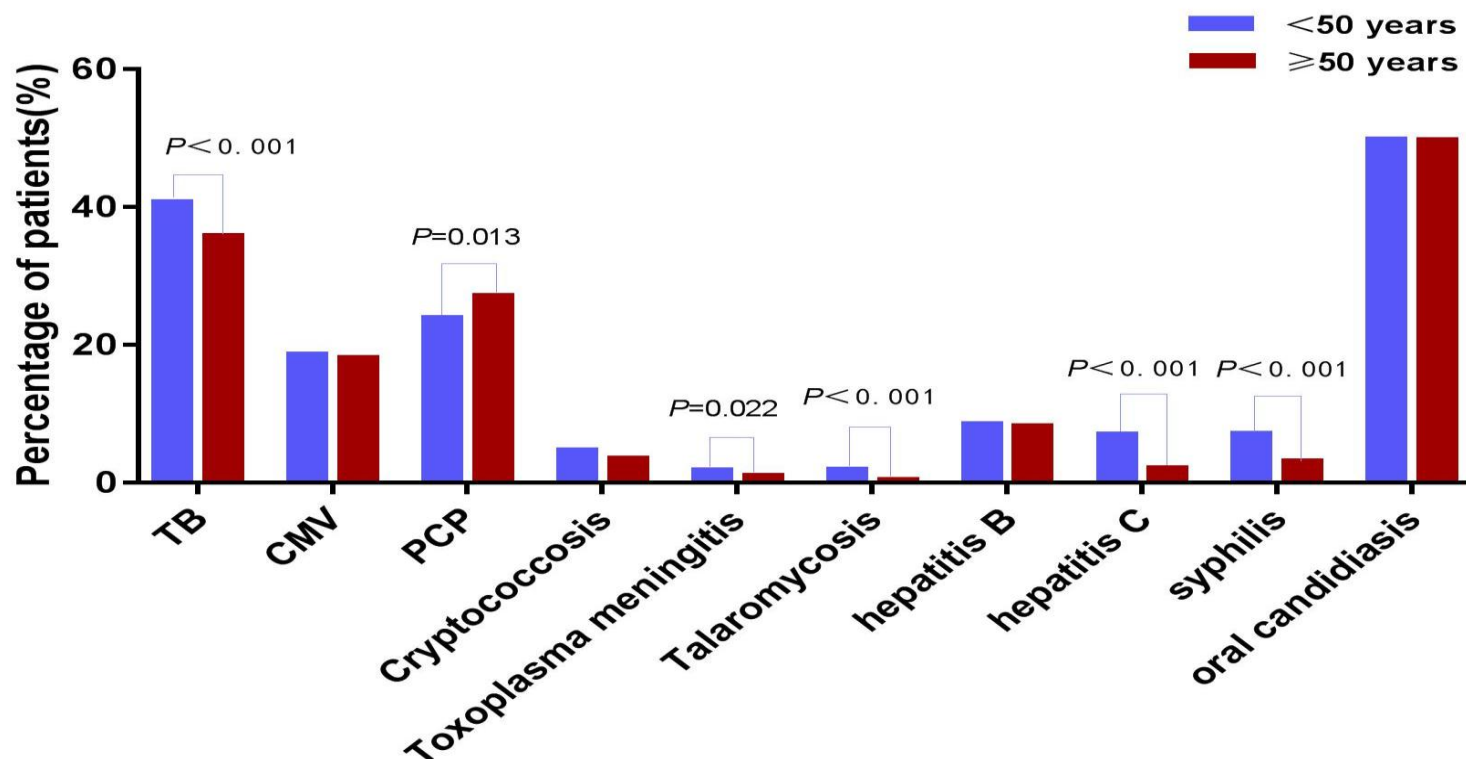
Incidence of disseminated nontuberculous mycobacterial disease, by CD4 count closest to diagnosis date, Oregon, USA, 2007–2012*

	CD4 count, cells/mm ³			
	<50, n = 677	50–100, n = 784	101–200, n = 1,697	>200, n = 5,827
Rate				
Incidence/100,000 person-years (95% CI)	5,300 (3,360–7,950)	950 (310–2,210)	60 (0–310)	10 (0–30)

不同地区HIV感染者中MTB与NTM检出率的差异

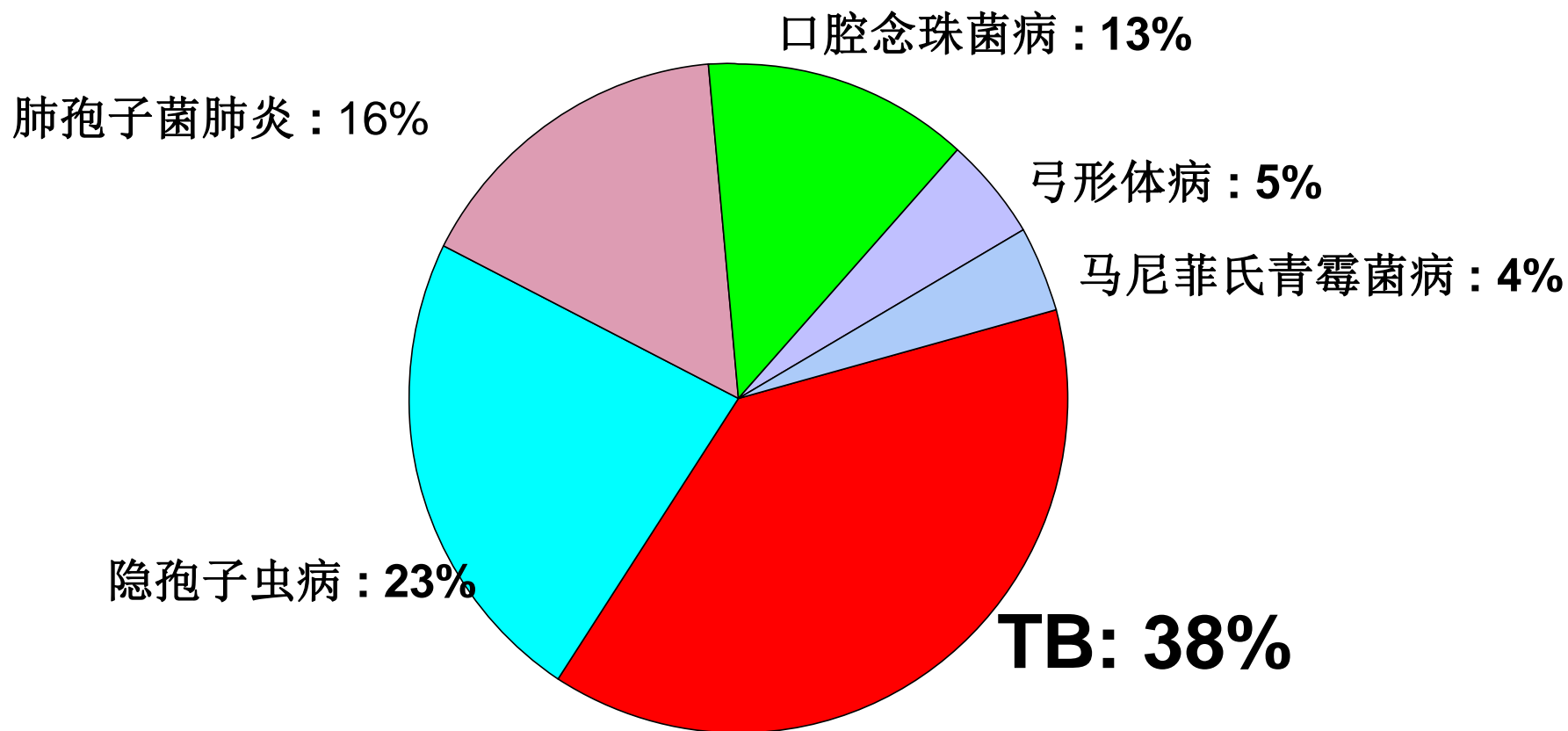
年限	地区	HIV/MTB	HIV/NTM
2013-2014	Ghana	12.7% (60/473)	8% (38/473)
2012-2014	Botswana	9.3% (180/1940)	11.8% (228/1940)
2006-2008	The Southeast Asia (Thailand and Vietnam)	11.7% (124/1060)	20.6% (218/1060)
1993-1994	Rio de Janeiro	19.4% (295/1517)	1.18% (18/1517)
2009-2012	Beijing, China	13.7% (86/627)	2.9% (18/627)
2005-2008	Guangxi, China	9.5% (117/1233)	8.3% (102/1233)

MTB感染在我院住院艾滋病例占比超过1/3



我院2013年-2017年4561例艾滋病住院病例机会性感染构成比

国外艾滋病合并结核病流行情况



Data from Thailand, 1995

HIV/MTB与HIV/NTM社会学与临床特征相似

Sociodemographic and clinical characteristics of tuberculous and nontuberculous mycobacteria infected patients, from 2006 to 2013 in Bamako, Mali.

		<i>M. tuberculosis</i>	NTM
		N= 291 (87.65%)	N= 41 (12.34%)
Age range	14–30	136 (46.74)	7 (17.07)
	30–45	94 (32.30)	19 (46.34)
	45–60	49 (16.84)	9 (21.95)
	60–75	9 (3.09)	5 (12.20)
	>75	3 (1.03)	1 (2.44)
Gender	Female	69 (23.71)	8 (19.51)
	Male	222 (76.29)	33 (80.49)
Symptoms	* Bacillus impregnation syndrome	158(54.29)	19 (46.34)
	Cough	46 (15.81)	17 (41.46)
	Thoracic Pain	43 (14,78)	1 (2.34)
	Dyspnea	34 (11.68)	1 (2.34)
	Diarrhea	10 (3.44)	3(7.31)

HIV/MTB与HIV/NTM临床特征相似

- NTM主要侵犯肺部，常见症状为咳嗽、咳痰或干咳、或有咯血、乏力、体重减轻、发热、胸痛等，无特征性。MTB临床表现与其极其相似，但全身中毒症状较其更重。而NTM较MTB更易侵犯淋巴结，以颈淋巴结多见。

表 1 艾滋病合并 NTM 肺病和合并 TB 患者的临床表现
[例(%)]

临床表现	NTM 组 (n=48)	TB 组 (n=60)	χ^2 值	P 值
发热	39(81.3)	53(88.3)	1.060	>0.05
午后发热	23(47.9)	41(68.3)	4.604	<0.05
咳嗽	38(79.2)	50(83.3)	0.011	>0.05
咳痰	30(62.5)	39(65.0)	0.720	>0.05
咳血	3 (6.3)	3 (5.0)	1.000	>0.05
消瘦	24(50.0)	23(38.3)	1.477	>0.05
乏力	11(22.9)	20(33.3)	1.414	>0.05
寒战	13(27.1)	15(25.0)	0.307	>0.05
盗汗	9(18.8)	5 (8.3)	2.562	>0.05
胸闷	6(12.5)	5 (8.3)	0.534	>0.05
胸痛	4 (8.3)	2 (3.3)	1.271	>0.05
纳差	6(12.5)	8(13.3)	0.016	>0.05
咳血	1 (2.1)	2 (3.3)	1.000	>0.05

注：TB：肺结核；NTM：非结核分枝杆菌

鉴别诊断主要依靠病原学方法

实验室检查	MTB	NTM
抗酸染色	+	+
对硝基苯甲酸生长试验	不能生长	大多数能够生长
MTB核酸扩增试验（PCR）	+	-
MPB64抗原检测	+	-
DNA测序	16Sr RNA、 <i>rpoB</i> 、 <i>Hsp65</i> 、ITS，单基因测序分辨较低，易误判。	
基因芯片技术	16Sr RNA为主，辅以其他序列。	

艾滋病合并分支杆菌感染时病原学检出率较低

表 3 艾滋病合并 NTM 肺病和合并 TB 患者 CD4⁺ T 细胞计数比较

组别	例数	不同 CD4 ⁺ T 细胞计数的病例数[例(%)]			
		≤50 个/μL	51~99 个/μL	100~199 个/μL	≥200 个/μL
NTM 组	48	33(68.8)	8(16.7)	4(8.3)	3(6.3)
TB 组	60	34(56.7)	7(11.7)	11(18.3)	8(13.3)
χ^2 值		1.653	0.557	2.230	1.463
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:TB:肺结核;NTM:非结核分枝杆菌

表 2 艾滋病合并 NTM 肺病和合并 TB 患者的实验室指标 [例(%)]

实验室检测指标	NTM 组 (n=48)	TB 组 (n=60)	χ^2 值	P 值
血沉			1.055	>0.05
升高	41(85.4)	55(91.7)		
正常	7(14.6)	5(8.3)		
WBC			4.411	>0.05
升高	6(12.5)	14(23.3)		
正常	30(62.5)	39(65.0)		
降低	12(25.0)	7(11.7)		
血红蛋白			0.200	>0.05
贫血	37(77.1)	44(73.3)		
正常	11(22.9)	16(26.7)		
血小板			0.321	>0.05
降低	7(14.6)	11(18.3)		
正常	38(79.2)	46(76.7)		
升高	3(6.3)	3(5.0)		
ALT			1.964	>0.05
升高	18(37.5)	15(25.0)		
正常	30(62.5)	45(75.0)		
肌酐			0.617	>0.05
升高	2(4.2)	1(1.7)		
正常	46(95.8)	59(98.3)		
低氧血症	5(10.4)	7(11.7)	0.042	>0.05
BALF 涂片抗酸阳性	6(12.5)	26(43.3)	12.159	<0.05
痰抗酸染色阳性	3(6.3)	12(20.0)	4.251	<0.05
结核抗体 IgM 阳性	3(6.3)	2(3.3)	0.514	>0.05
结核抗体 IgG 阳性	3(6.3)	5(8.3)	0.730	>0.05

注:TB:肺结核;NTM:非结核分枝杆菌;BALF:支气管肺泡灌洗液

吴跃,邓西子,胡凤玉,等.艾滋病合并非结核分枝杆菌肺病与合并肺结核的临床特征比较[J].国际流行病学传染病学杂志,2017,44(3):156-160.

艾滋病合并MTB感染治疗药物

	治疗方案
一线药物敏感	异烟肼+利福平（利福布汀）+乙胺丁醇+吡嗪酰胺强化治疗2月 异烟肼+利福平（利福布汀）+乙胺丁醇+吡嗪酰胺巩固治疗4月
可疑利福霉素耐药	异烟肼+利福平（利福布汀）+乙胺丁醇+吡嗪酰胺+（莫西沙星或左氧氟沙星）+（氨基糖苷类或卷曲霉素）
异烟肼耐药	利福平（利福布汀）+乙胺丁醇+吡嗪酰胺+（莫西沙星或左氧氟沙星）强化治疗2月 利福平（利福布汀）+乙胺丁醇+（莫西沙星或左氧氟沙星）巩固治疗7月
根据药敏结果进行调整	

艾滋病合并缓慢生长型NTM治疗药物

NTM病	治疗方案	停药时机
鸟-胞内分枝杆菌病	在克拉霉素 / 阿奇霉素(500 mg 口服, 1次 / d)+乙胺丁醇[15 mg / (kg·d)]的基础上 再加上3 ~ 4种药物(阿米卡星、链霉素、左氧氟沙星或莫西沙星)联合治疗。	疗程结束继续使用阿奇霉素或克拉霉素或利福布汀进行二级预防。直至CD4+T淋巴细胞计数> 100个 / μ L
堪萨斯分枝杆菌病	利福平(600 mg 13服, 1次 / d)、异烟肼(300 mg口服, 1次 / d)、乙胺丁醇 [25 mg / (kg·d)x2个月, 然后改为15 mg / (kg·d)]加大环内酯类药物(克拉霉素或阿奇霉素)	疗程至培养阴性后15个月
玛尔摩分枝杆菌病	利福平、乙胺丁醇和大环内酯类(克拉霉素或阿奇霉素), 每日口服给药治疗。重症玛尔摩分枝杆菌肺病应注射氨基糖苷类药物	在培养转阴12个月后, 玛尔摩分枝杆菌病患者 应继续抗菌药物治疗至少12个月。
嗜血分枝杆菌病	在体外对环丙沙星、环丝氨酸、利福布汀和莫西沙星敏感。可选择环丙沙星+利福布汀+克拉霉素。对于局部的淋巴结炎, 外科清创可能是必要的	-
戈登分枝杆菌病	可考虑利福平+乙胺丁醇、卡那霉素或环丙沙星、利奈唑胺。戈登分枝杆菌通常为寄生菌, 并不致病, 对异烟肼耐药。	-
海分枝杆菌病	克拉霉素或米诺环素或多西环素或复方磺胺甲噁唑或利福平+乙胺丁醇。	共3个月
瘰疬分枝杆菌病	手术切除。很少需要药物治疗。	-
溃疡分枝杆菌病	WHO推荐利福平+链霉素。利福平+环丙沙星可作为替代治疗。	共8周
蟾分枝杆菌病	推荐大 环内酯类药物+利福平或利福布汀+乙胺丁醇和(或)链霉素方案或利福平+异烟肼和(或)乙胺丁醇方案。研究表明, 多数感染此菌的艾滋病患者不需治疗	-

艾滋病合并快速生长型NTM治疗药物

NTM病	治疗方案	停药时机
脓肿分枝杆菌病	<p>皮肤脓肿分枝杆菌病治疗：克拉霉素(500 mg 口服，2次 / d)共6个月。</p> <p>肺或播散性脓肿分枝杆菌病治疗：包括起始抗菌药物治疗阶段和维持抗菌药物治疗阶段。</p> <p>起始阶段：静脉应用阿米卡星、替加环素、亚胺培南(若耐受)，口服克拉霉素或阿奇霉素(若耐受)联合治疗4周。</p> <p>维持阶段：雾化阿米卡星和大环内酯类(口服阿奇霉素或克拉霉素)，同时根据药物敏感试验及患者耐受度联合使用下列1~3种口服药物：氯苯吩嗪、利奈唑胺、米诺环素或强力霉素、莫西沙星或环丙沙星、复方新诺明。</p>	<p>共6个月</p> <p>培养转阴12个月后，脓肿分枝杆菌病患者应继续应用抗菌药物治疗至少12个月。若培养无法转阴，患者也能从长期抑菌治疗中获益。</p>
龟分枝杆菌病	<p>皮肤：克拉霉素(500 mg口服，2次 / d)共6个月。</p> <p>肺或播散性：根据药物敏感试验结果选用2或3种抗菌药物(阿米卡星、亚胺培南、头孢西丁、替加环素)静脉用药。</p>	-
偶然分枝杆菌病	<p>可选择阿米卡星+头孢西丁+丙磺舒共2~6周，然后口服复方磺胺甲噁唑或多西环素共2~6个月。2种敏感药物口服治疗6~12个月通常有效。</p>	-

研究背景

- MTB感染和NTM感染在病原治疗上差异较大；
- 病原学检出率低；
- 分支杆菌培养和菌种鉴定耗时可长达2月之久；
- 在病原学检查结果明确之前，如果能从临床特征角度对MTB感染和NTM感染加以鉴别，有助于HIV感染者合并分支杆菌感染的早期鉴别诊断与经验性治疗。

研究方法：回顾性分析

- 2013年1月至2015年12月间本院感染科收治的艾滋病合并分支杆菌感染住院病例；
- 对比分析HIV/MTB合并感染者和HIV/NTM合并感染者临床特征、实验室检查结果和影像学检查是否存在差异。

研究对象：纳入标准

- 分支杆菌感染经分支杆菌培养和菌种鉴定证实；
- 病例资料齐全，包括临床病历和辅助检查结果；
- 无其他细菌、真菌或病毒合并感染证据。

研究结果（1）

- HIV/MTB合并感染病例91例，其中男性75例（82.4%），女性16例（17.6%），平均年龄43.8岁（16岁~85岁）；
- HIV/NTM合并感染者23例，其中男性16例（69.6%），女性7例（30.4%），平均年龄40.4岁（22岁~61岁）；
- 所有病例均经过痰液或肺泡灌洗液分支杆菌培养和菌种鉴定而确诊；
- 两组病例年龄与性别构成比具有可比性，差异不具有显著统计学意义。

研究结果 (2)

表1 HIV/MTB病例与HIV/NTM病例临床症状与体征比较

	HIV/MTB 例数(%)	HIV/NTM 例数(%)	χ^2 值	P值
咳嗽咳痰	86 (94.5%)	22 (95.7%)	0.048	1
盗汗	34 (37.4%)	9 (39.1%)	0.024	0.876
浅表淋巴结肿大	18 (19.8%)	16 (69.6%)	21.742	0.000
肝肿大	10 (11.0%)	2 (8.7%)	0.103	1
脾肿大	43 (47.3%)	12 (52.2%)	0.178	0.673
发热	83 (91.2%)	19 (82.6%)	1.442	0.257
体温				
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	61 (67.0%)	14 (60.9%)	0.31	0.578
$37.5^{\circ}\text{C} \sim 38.9^{\circ}\text{C}$	20 (22.0%)	5 (21.7%)	0.001	1
$< 37.5^{\circ}\text{C}$	2 (2.2%)	0 (0%)	0.515	1
体重下降				
$\geq 5\text{kg}$	44 (48.4%)	13 (56.5%)	0.49	0.484
$< 5\text{kg}$	36 (39.6%)	8 (34.8%)	0.177	0.674

研究结果 (3)

表2 HIV/MTB病例与HIV/NTM病例血液学检测值比较

	HIV/MTB 例数(%)	HIV/NTM 例数(%)	t/x ² 值	P值
血红蛋白 < 9g/L	39 (42.9%)	16 (69.6%)	5.245	0.022
白细胞计数 < 3.5×10 ⁹ /L	16 (17.6%)	5 (21.7%)	0.211	0.764
血小板计数 < 100×10 ¹² /L	13 (14.3%)	2 (8.7%)	0.502	0.732
白蛋白定量 < 30g/L	60 (65.9%)	9 (39.1%)	5.521	0.019
ALT ≥40 IU/L	32 (35.2%)	6 (26.1%)	0.681	0.409
AST ≥40 IU/L	18 (19.8%)	7 (30.4%)	1.217	0.270
CD4细胞计数	77.9±83.1	72.7±72.9	0.273	0.737
HIV RNA (拷贝/ml)	2.95E×10 ⁵ ±6.15E×10 ⁵	8.52E×10 ⁵ ±3.63E× 10 ⁵	0.7	0.003
痰抗酸染色阳性	30 (33.0%)	7 (30.4%)	0.054	0.817

研究结果 (4)

表3 HIV/MTB病例与HIV/NTM病例胸部CT扫描结果比较

	HIV/MTB 例数(%)	HIV/NTM 例数(%)	χ^2 值	P值
斑片影	66 (72.5%)	16 (69.6%)	0.08	0.778
结节影	30 (96.8%)	9 (39.1%)	0.31	0.578
病变范围 \geq 2个肺叶	91 (100%)	21 (91.3%)	8.054	0.039
纵膈淋巴结肿大	44 (48.4%)	15 (65.2%)	2.092	0.148
胸腔积液	32 (35.2%)	14 (60.1%)	5.04	0.025
心包积液	14 (15.4%)	6 (26.1%)	1.454	0.228

研究结果（5）

- 研究对象进行2年随访；
- HIV/MTB合并感染者两年病死率为6.6%（6/91）；
- HIV/NTM合并感染者两年病死率为21.7%（5/23）；
- HIV/NTM合并感染者两年病死率显著高于HIV/MTB合并感染者，差异具有显著统计学意义（ $P=0.028$ ）。

研究结论

- HIV/MTB合并感染与HIV/NTM合并感染临床特征相似，但仍存在差异；
- HIV/NTM合并感染者浅表淋巴结肿大、贫血发生率高，且预后较差；
- HIV/MTB合并感染者低蛋白血症发生率高且肺部病变更加广泛。

HIV/NTM合并感染病死率较高的可能原因

- 鉴别诊断困难，延误诊断较为普遍；
- 本组病例中多数NTM感染者在确诊之前被诊断为MTB感染并给予常规抗结核治疗，而NTM对多种抗结核药物存在耐药，因此疗效差；
- NTM分型不易，但不同型别NTM治疗存在差异。

不足之处

- 回顾性研究；
- 病例数有限。

DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.09.0

· 论著 ·

AIDS 合并结核 非结核分支杆菌感染临床特征及预后的差异性

李奇穗, 鲁雁秋, 罗亚东, 刘敏, 陈耀凯

(重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400036)

摘要:目的 总结并分析艾滋病病毒(HIV)合并结核分支杆菌(MTB)感染(HIV/MTB)、合并非结核分支杆菌(NTM)感染(HIV/NTM)的临床特征及预后。方法 收集整理重庆市公共卫生医疗救治中心 2013 年 01 月—2015 年 12 月期间,艾滋病合并结核分支杆菌的病例资料以及艾滋病合并非结核分支杆菌感染的病例资料,并运用 SPSS 软件分别分析其临床症状,实验室检查,影像学特点。结果 相比 HIV/MTB 感染者(91 例),HIV/NTM 感染者(23 例)浅表淋巴结肿大的发生率(19.8%,69.6%)、中度以上贫血的发生率(42.9%,69.6%)、胸腔积液的发生率(35.2%,60.1%)、病死率(6.6%,21.7%); HIV/NTM 感染者 HIV 核糖核酸(RNA)定量水平($P=0.003$)和严重低蛋白血症($P=0.019$)的发生率均明显低于 HIV/MTB 感染者。同时,HIV/MTB 感染者肺部病变范围 ≥ 2 个肺叶的比例明显高于 HIV/NTM 合并感染者($P=0.039$)。结论 HIV/NTM 感染与 HIV/MTB 感染在浅表淋巴结肿大、贫血及胸水发生率、病死率有差异,可为鉴别诊断提供参考;HIV/MTB 感染者更易发生低蛋白血症,肺部病变更广泛。

关键词:艾滋病;结核分支杆菌感染;非结核分支杆菌感染;回顾性分析

中图分类号:R 521

文献标志码:A

文章编号:1672-5662(2018)09-0000-00

