

2006 ~ 2015 年上海市公共卫生临床中心 艾滋病患者的分枝杆菌培养阳性结果分析

孙建军 乐晓琴 沈银忠 张仁芳 王江蓉 齐唐凯 王珍燕
汤阳 宋炜 陈军 刘莉 卢洪洲

【摘要】 目的 分析 2006 年 ~ 2015 年上海市公共卫生临床中心病原培养分枝杆菌阳性的艾滋病患者结核分枝杆菌 (MTB) 与非结核分枝杆菌 (NTM) 的构成及耐药情况。**方法** 收集 2006 年 1 月 ~ 2015 年 12 月入住我院且存在临床相应感染症状并具有分枝杆菌培养阳性结果的艾滋病患者 816 例,收集其年龄、性别等一般资料、耐药检测和 NTM 分型结果并进行分析。**结果** 816 例分枝杆菌感染患者中男 679 例,女 137 例,中位年龄 40 岁。MTB 感染患者 364 例 (44.6%), NTM 感染患者 377 例 (46.2%)。判定为 MTB 感染且有耐药检测资料患者共 275 例,对链霉素及异烟肼的耐药率均为 24.0% (66 例),对乙胺丁醇的耐药率为 17.1% (47 例),对利福平的耐药率为 16.7% (46 例);耐多药结核病为 42 例 (15.3%)。判定为 NTM 感染且有耐药检测资料患者共 124 例,对异烟肼的耐药率为 91.1% (113 例),对链霉素的耐药率为 83.9% (104 例),对利福平的耐药率为 47.6% (59 例),对乙胺丁醇的耐药率 38.7% (48 例)。共 102 例 NTM 患者有分型资料,其中鸟-胞内分枝杆菌 33 例 (32.3%),戈登分枝杆菌 29 例 (28.4%),堪萨斯分枝杆菌 25 例 (24.5%)。**结论** 对于分枝杆菌培养结果阳性的艾滋病患者,NTM 比例明显高于普通人群,治疗上需根据药物敏感试验结果适当调整用药。

【关键词】 人免疫缺陷病毒; 艾滋病; 分枝杆菌; 结核分枝杆菌; 非结核分枝杆菌

Analysis of the positive results of mycobacterium culture detection among AIDS patients in Shanghai Public Health Clinical Center from 2006 to 2015 Sun Jianjun, Le Xiaojin, Shen Yinzong, Zhang Renfang, Wang Jiangrong, Qi Tangkai, Wang Zhenyan, Tang Yang, Song Wei, Chen Jun, Liu Li, Lu Hongzhou. Department of Infection and Immunity, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

【Abstract】 Objective To analyze the distribution and drug resistance of mycobacterium tuberculosis (MTB) and non-tuberculosis mycobacterium (NTM) among AIDS patients with positive results of mycobacterium culture in Shanghai public health clinical center from 2006 to 2015. **Methods** From January 2006 to December 2015, the patients who were admitted to our hospital with clinical symptoms and positive results of mycobacterium culture were collected. The general data such as age and gender, the results of subsequent drug resistance test and NTM typing results were collected and analyzed. **Results** In 816 cases with mycobacterium, 679 cases were male and 137 cases were female. The median age was 40 years. There were 364 patients (44.6%) infected with MTB and 377 patients (46.2%) with NTM. There were 275 cases with MTB infection and drug resistance test data. The drug resistance rates to streptomycin and isoniazid were 24.0% (66 cases) respectively, the drug resistance rate to ethambutol was 17.1% (47 cases), and the drug resistance rate to rifampicin was 16.7% (46 cases); 42 cases (15.3%) were multi-drug resistant tuberculosis. There were 124 patients with NTM infection and drug resistance test data. The resistance rate to isoniazid was 91.1% (113 cases), and the resistance rate to streptomycin was 83.9% (104 cases). The drug resistance rate to rifampicin was 47.6% (59 cases), and the drug resistance rate to ethambutol was 38.7% (48 cases). A total of 102 NTM typing data were collected, including 33 cases (32.3%) of mycobacterium avium, 29 cases (28.4%) of mycobacterium Gordon and 25 cases (24.5%) of mycobacterium Kansas. **Conclusion** For AIDS patients with mycobacterium infection, the proportion of NTM is significantly higher than that of the general population without HIV infection, so it is necessary to adjust the regimen according to the results of drug sensitivity test.

【Key words】 Human Immunodeficiency Virus; Acquired immunodeficiency syndrome; Mycobacterium; Mycobacterium tuberculosis; Nontuberculosis Mycobacteria

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.005

基金项目:国家“十三五”重大新药创制专项 (2017ZX09304027)

作者单位:201508 上海市公共卫生临床中心感染与免疫科

通信作者:卢洪洲, E-mail:luhongzhou@fudan.edu.cn; 刘莉, E-mail:liuli@shphc.org.cn

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征 (AIDS), 是由人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染导致患者免疫功能破坏, 最终出现严重免疫缺陷及免疫紊乱, 进而引发诸多机会性感染^[1]。目前, 虽然针对 HIV 的有效治疗药物不断增多, 抗病毒治疗覆盖面不断扩大, 疗效不断优化^[2], 但由于确诊时间晚、不能尽早启动抗病毒治疗及疗效欠佳所导致的严重免疫缺陷依然存在^[3-4]。分枝杆菌感染是艾滋病患者中较为多见的感染性疾病, 存在免疫缺陷使得分枝杆菌在 HIV 感染人群中的发病率明显高于普通人群^[5-6]。根据 2018 年世界卫生组织发布的结核病报告^[7], 2017 年全世界结核病新发病例约有 1 000 万例, 其中艾滋病合并结核病患者约有 90 万例, 约 30 万例患者死亡。作为结核病高负担国家, 我国已有的数据显示, 在 HIV 感染人群中, 结核患病率为 22.8%^[5]。同时有研究指出, 我国艾滋病患者分枝杆菌培养阳性标本中, 约 50% 为非结核分枝杆菌 (NTM)^[8-9]。我院作为艾滋病定点医院, 长期收治大量艾滋病合并包括分枝杆菌感染的机会性感染患者。我们通过回顾性分析 2006 ~ 2015 年我院检验科微生物室关于艾滋病患者相关体液标本病原分枝杆菌培养阳性者的特点, 以期今后艾滋病的诊治提供参考。

对象与方法

1. 对象: 2006 年 1 月 ~ 2015 年 12 月入住我院的有临床相应感染症状且病原培养结果阳性的艾滋病患者 816 例, 均经酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和蛋白质印迹法 (Western blot) 确诊, 或有疾控中心确诊报告。其中男 679 例 (83.2%), 女 137 例 (16.8%), 年龄 15 ~ 88 岁, 中位年龄 40.0 (35.0, 53.0) 岁。本研究经过我院伦理委员会批准。

2. 方法

(1) 分枝杆菌分型鉴定方法: 病原培养标本种类包括分泌物、脑脊液、粪便、尿液、外周血、痰液、胸腔积液、腹腔积液及肺泡灌洗液、淋巴结穿刺冲洗液等。采用免疫层析法检测培养滤液中是否存在 MPB64 抗原并进行分类, 将 MPB64 抗原阳性者判定为结核分枝杆菌 (MTB) 感染, 阴性者判定为 NTM 感染。NTM 分型鉴定: 采用分子诊断技术扩增分析比较 16S rDNA 序列组成差异, 对 NTM 分型进行鉴定。

(2) 耐药情况: 应用 BACTEC MGIT960 培养基对 MTB 进行培养, 测定其对利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素的耐药情况。耐多药结核病 (MDR-TB) 指 MTB 菌株体外药物敏感试验证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 检验; 计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病原培养结果阳性患者一般资料及标本种类分析: 816 例病原培养结果阳性患者中, MTB 感染患者 364 例 (44.6%, MTB 组), NTM 感染患者 377 例 (46.2%, NTM 组), 其余 75 例患者未能鉴定分枝杆菌具体分型。其中 MTB 组男 294 例, 女 70 例, 中位年龄 39.0 (30.0, 51.0) 岁; NTM 组男 329 例, 女 48 例, 中位年龄 40.0 (30.5, 53.0) 岁; 两组患者性别构成及年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者病原培养标本均以痰液标本最多; 全血标本及粪便标本鉴定为 NTM 的比例较高, 分别为 8.5% 和 3.2%, 而鉴定为 MTB 的比例较低, 分别为 5.8% 和 0.8%。见表 1。

2. MTB 感染患者耐药情况分析: 纳入患者中, 判定为 MTB 感染且有耐药检测资料患者共 275 例, 药物敏感试验结果显示, 其对链霉素及异烟肼的耐药率最高, 均为 24.0% (66 例), 对乙胺丁醇的耐药率为 17.1% (47 例), 对利福平的耐药率为 16.7% (46 例)。同时, MDR-TB 为 42 例, 占比为 15.3%。

3. NTM 感染患者耐药情况分析: 纳入的患者中, 判定为 NTM 感染且有耐药检测资料患者共 124 例, 药物敏感试验结果显示, 其对异烟肼的耐药率最高, 为 91.1% (113 例), 对链霉素的耐药率为 83.9% (104 例), 对利福平的耐药率为 47.6% (59 例), 对乙胺丁醇的耐药率 38.7% (48 例)。

4. NTM 感染患者的 NTM 分型分析: 判定为 NTM 感染且有分型资料的患者共 102 例, 其中鸟-胞内分枝杆菌 33 例 (32.3%), 其余分型包括戈登分枝杆 29 例 (28.4%), 为堪萨斯分枝杆菌 25 例 (24.5%), 蟾蜍分

表 1 病原培养结果阳性患者标本种类分析结果 [例, (%)]

组别	例数	痰液	分泌物	灌洗液	全血	穿刺液	脑脊液	粪便	尿液
MTB 组	364	235 (64.6)	38 (10.4)	22 (6.0)	21 (5.8)	21 (5.8)	21 (5.8)	3 (0.8)	3 (0.8)
NTM 组	377	310 (82.2)	5 (1.3)	7 (1.9)	32 (8.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	12 (3.2)	4 (1.1)
全部患者 ^a	816	610 (74.8)	47 (5.8)	30 (3.7)	53 (6.5)	26 (3.2)	27 (3.3)	15 (1.8)	8 (1.0)

注: a: 包括未能鉴定分枝杆菌具体分型的培养结果阳性者 75 例, 共 816 例

枝杆菌(4 例)、苏尔加分枝杆菌(4 例)、偶发分枝杆菌(3 例)、猪分枝杆菌(3 例)和土分枝杆菌(1 例)。

讨 论

我院作为上海市艾滋病定点收治医院,每年有大量艾滋病患者前来就诊。来诊患者中有相当比例为免疫缺陷并发感染,其中分枝杆菌所致感染较为多见。据我们研究团队此前统计,住院患者中因分枝杆菌感染者占因机会性感染住院患者的 26.5%^[4],可见目前分枝杆菌导致的感染在艾滋病患者中仍是重要的入院原因。

MTB 是全球致死病例数最多的单一病原体,结核病每年发病人群约 1 000 万^[7]。除了吸入 MTB 导致感染外,还有潜伏结核活动导致病变激活的情况^[10]。这一问题在艾滋病患者中尤为显著。因此,艾滋病合并结核病是艾滋病及结核病防控中极为棘手的问题。本研究结果发现,MTB 对一线抗结核药物链霉素及异烟肼的耐药率最高,达 24.0%,同时,MDR-TB 占比达 15.3%,与非艾滋病人群的抗结核药物耐药情况相近^[11],提示目前在一线抗结核药物治疗中,耐药结核病患者比例较高,加上抗结核药物与抗 HIV 药物存在潜在的相互作用^[2],导致临床选择用药及药物疗效均受到影响^[6,12]。

对于 NTM 这一自然界广泛分布的条件致病菌,在免疫功能正常人群中比较少见^[13-14]。但对于艾滋病患者这一特殊人群,NTM 的发病率及检出率日渐升高^[15]。本研究发现,在分枝杆菌病原培养阳性患者中,NTM 感染者占 46.2%,显著高于非艾滋病人群中 NTM 比例(19.9%)^[13,16]。在 NTM 的分型鉴定结果中,鸟-胞内分枝杆菌比例最高,达 32.3%,这一结果较此前研究中的 26.2% 稍高^[13]。而本研究中戈登分枝杆菌及堪萨斯分枝杆菌占比均高于盛青等^[13]研究中的 1.1% 与 1.5%,可能是样本来源人群及所处地域的差异所致。同时我们发现,NTM 对目前一线抗结核药物的耐药率均在 30% 以上,尤其对异烟肼的耐药率高达 91.1%。因此在临床中如患者出现发热、咳嗽等症状,且痰液检测抗酸杆菌阳性,经过正规抗结核治疗后不能如期好转时,除了考虑 MTB 耐药,还需要注意 NTM 感染或合并 NTM 感染可能^[14,17-18]。完善病原培养及鉴定对于优化治疗效果十分重要。

本研究的数据资料均基于回顾性整理收集,仅有病原检测结果,部分检测结果为分枝杆菌阳性但未能

完善病原分型鉴定;耐药数据中仅有一线药物敏感试验结果,缺乏二线抗结核药物数据,同时也未纳入临床相关治疗预后的数据。因此仅能从病原培养的角度分析艾滋病患者分枝杆菌感染的一般状况。

综上所述,在合并机会性感染的艾滋病患者中,分枝杆菌感染比例较高。对于分枝杆菌病原培养阳性患者,NTM 感染比例明显高于普通人群,在治疗上需要根据药物敏感试验结果适当调整用药。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015 版)[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(5):385-401.
- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙肝学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(12):1266-1282.
- [3] Sun J, Liu L, Shen J, et al. Trends in baseline CD4 cell counts and risk factors for late antiretroviral therapy initiation among HIV-positive patients in Shanghai, a retrospective cross-sectional study [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):285.
- [4] Luo B, Sun J, Cai R, et al. Spectrum of Opportunistic Infections and Risk Factors for In-Hospital Mortality of Admitted AIDS Patients in Shanghai [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(21):e3802.
- [5] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者合并非结核分枝杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(3):129-138.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2):81-90.
- [7] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [R]. Geneva: WHO/CDS/TB, 2018.
- [8] Liu L, Zhang R, Tang Y, et al. The importance of non-tuberculous mycobacteria identification in Chinese patients infected with HIV [J]. Biosci Trends, 2018, 12(5):515-516.
- [9] Lan R, Yang C, Lan L, et al. Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria isolates from HIV-infected patients in Guangxi, China [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(12):1669-1675.
- [10] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection [J]. N Engl J Med, 2015, 372(22):2127-2135.
- [11] Zhou M, Liu S, Li Q, et al. Drug resistance characteristics of Mycobacterium tuberculosis isolates between 2014 and 2017 in Sichuan, China: A retrospective study [J]. PLoS One, 2018, 13(12):e209902.
- [12] 陈蓉, 银忠, 刘莉, 等. 艾滋病住院患者 136 例抗菌药物用药分析 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5):328-331.
- [13] 盛青, 马志明, 谭俊豪, 等. 非结核分枝杆菌 469 株临床药敏结果分析 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13):2405-2407.
- [14] 黄葵, 李勇. AIDS 合并非结核分枝杆菌肺病的诊治进展 [J]. 传染病信息, 2017, 30(2):118-121.
- [15] 杨松, 陈耀凯. 结核分枝杆菌基因多样性及其耐药特点的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(3):152-154.
- [16] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者合并非结核分枝杆菌感染诊治专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3):167-176.
- [17] 田景辉, 吴利先. HIV/AIDS 合并 NTM 病的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(7):804-806.
- [18] 谢周华, 林艳荣, 卢煥. 艾滋病与非结核分枝杆菌的双重感染研究进展 [J]. 中国热带医学, 2019, 19(4):396-400.

(收稿日期:2019-10-21)

(本文编辑:张一冰)