

# 广西 HIV 感染者呼吸道非结核分枝杆菌定植情况和临床特点分析

张 晓 于 兰 赵 燕 黄 绍 标 唐 志 荣 刘 伟 蒙 志 好 周 平 王 晓 霖 张 福 杰

**【摘要】 目的** 呼吸道非结核分枝杆菌定植是 HIV 感染者发生播散性非结核分枝杆菌感染的危险因素,并可能对肺结核的诊断造成干扰。我国 HIV 感染者中非结核分枝杆菌呼吸道定植情况和临床特点目前尚无较大样本的研究报道。本文分析 HIV 感染者痰培养中非结核分枝杆菌的阳性率和相关因素,从而总结其临床特点。**方法** 2006 年 8 月至 2008 年 7 月,对广西省 4 个诊疗机构中 CD4 < 350 的 HIV 感染者进行临床症状、胸片、痰涂片,痰分枝杆菌培养和血液分枝杆菌培养在内的结核筛查。**结果** 1073 例 HIV 感染者在结核筛查时进行了痰分枝杆菌培养,检出非结核分枝杆菌 87 例(8.1%),129 例(12.0%)为结核分枝杆菌。在痰培养阳性的标本中,43% 为非结核分枝杆菌。非结核分枝杆菌在呼吸道的定植率随着患者 CD4 水平降低而逐渐升高,在 CD4 计数 > 200/ $\mu$ l、100 ~ 200/ $\mu$ l、50 ~ 100/ $\mu$ l 和 < 50/ $\mu$ l 的患者组中分别为 2.8%、6.4%、7.1% 和 9.8%。痰涂片抗酸杆菌阳性的患者中 12.0% 为非结核分枝杆菌,非结核分枝杆菌呼吸道定植的患者中 8.5% 痰涂片结果为抗酸杆菌阳性。与痰培养阴性的患者相比,有呼吸道非结核分枝杆菌定植的患者 CD4 水平较低,除体重下降更多见外,其他临床症状如发热、咳嗽、盗汗、乏力等,以及胸片异常表现均未增加。**结论** 我国 HIV 感染者中痰培养非结核分枝杆菌的阳性率较高,尤其是在 CD4 < 200 的患者中,需要加强临床观察。在未有进行细菌培养的情况下,非结核分枝杆菌在呼吸道的定植可能造成结核的误诊,应给予重视。

**【关键词】** 分枝杆菌,非结核;定植;人类获得性免疫缺陷病毒;痰培养

**Nontuberculous mycobacteria colonization in respiratory track of patients with HIV infection in Guangxi** ZHANG Yao, YU Lan, ZHAO Yan, HUANG Shao-biao, TANG Zhi-rong, LIU Wei, MENG Zhi-hao, ZHOU Ping, WANG Xiao-ben, ZHANG Fu-jie. Division of Treatment and Care, National Center of AIDS/STD, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHANG Fu-jie, Email: treatment@chinaaids.cn

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.01.002

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)研究项目(2006CB504201)

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病中心治疗与关怀室(张晓、于兰、赵燕、张福杰);首都医科大学附属北京地坛医院(张福杰);广西南宁第四人民医院艾滋病科(黄绍标);广西疾病预防控制中心(唐志荣、刘伟);广西龙潭医院艾滋病科(蒙志好);广西柳州疾病预防控制中心(周平);美国加州大学洛杉矶分校医学院(王晓霖)

通讯作者:张福杰,Email:treatment@chinaaids.cn

**【Abstract】 Objective** Nontuberculous mycobacteria (NTM) colonization especially mycobacterium avium complex (MAC), is an independent risk factor for subsequent active NTM infection and dissemination. NTM can be misdiagnosed as tuberculosis due to its positive acid-fast sputum smear. No data currently is available regarding rates of NTM colonization in Chinese patients with HIV/AIDS and these patients' demographic and clinical characteristics. This report includes the prevalence of NTM in sputum culture among all patients tested, risk factors for NTM colonization, patients' demographic characteristics, and symptoms of NTM colonized patients. **Methods** From August 2006 to July 2008, patients attended four HIV clinics in Guangxi were screened for tuberculosis and NTM using symptoms-based questionnaire, chest radiography, acid-fast sputum smear, sputum culture and blood culture. **Results** Among 1073 patients with sputum culture, 87 (8.1%) were positive for NTM, while 129 (12.0%) were positive for mycobacterium tuberculosis. NTM accounted for 43% in positive sputum culture results. In patients with CD4 count > 200, 100-200/ $\mu$ l, 50-100/ $\mu$ l and < 50/ $\mu$ l, the rates of positive NTM sputum culture were 2.8%, 6.4%, 7.1% and 9.8%, respectively, with the rates increased as patients' immune functions declined. Among patients with initial positive acid-fast bacillus (AFB) sputum smear, 12% turned out to grow NTM on culture 8.5% of NTM colonization confirmed with culture led to a positive AFB sputum smear. Compared with patients without NTM in sputum, NTM colonized patients did not have significantly more clinical symptoms or abnormal chest X-ray findings. **Conclusions** A sizable proportion of HIV patients in Guangxi had respiratory track NTM colonization, especially patients with CD4 less than 200, who may require close clinical monitoring. Without NTM sputum culture, a considerable number of positive sputum smear results will be misdiagnosed as tuberculosis.

**【Key words】** Nontuberculous mycobacterium; Colonization; Human immunodeficiency virus; Sputum culture

非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM), 尤其是鸟/胞内分枝杆菌复合群(mycobacterium avium complex, MAC), 是 HIV 感染者的主要机会性感染之一, 尤其对于 CD4 计数 < 50/ $\mu$ l 的患者<sup>[1]</sup>。成功的抗 HIV 病毒治疗显著降低了 HIV 感染者的病死率<sup>[2]</sup>, 仍有相当比例的患者开始治疗时 CD4 已经降到很低的水平, 发生 NTM 感染的风险较高<sup>[3]</sup>。

非结核分枝杆菌在环境中广泛存在, 目前认为主要以呼吸道或消化道为入路, 导致全身或局部感染<sup>[1,4]</sup>。研究显示有呼吸道 NTM 定植的患者, 发生感染的风险显著增加<sup>[5,6]</sup>。另一方面, 我国多数地区 HIV 感染者中结核的诊断仍然主要以痰抗酸杆菌涂片作为依据, 敏感性偏低<sup>[7]</sup>, 而非结核杆菌的定植也可能对痰涂

片抗酸染色结果产生干扰。因此,本研究分析在广西 HIV 感染者中大样本的横断面筛查数据,了解患者呼吸道 NTM 的定植比例和临床特点,以求为临床处理相关的问题提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2006年8月至2008年7月在广西省南宁市和柳州市4个HIV定点诊疗机构中就诊的HIV感染者。入选条件:HIV确认试验(免疫印迹法 Western blot)阳性,年龄 $\geq 15$ 岁,自愿参与结核和非结核分枝杆菌筛查,并签署知情同意书。

### 二、资料收集

对入选患者进行人口学信息收集,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数和结核症状问卷调查,包括6个月内是否出现2周以上咳嗽及咳痰、痰中带血、发热、盗汗、体重明显下降、乏力或呼吸困难等症状和体征。对于所有CD4 $\leq 350/\mu\text{l}$ 的HIV感染者进行进一步的结核筛查,包括胸部X线平片,留取即时、次日晨起和次日即时痰标本进行Ziehl-Neelsen抗酸染色涂片,痰标本Bact/Alert 3D液体快速培养,同时采血5~10ml进行分枝杆菌快速培养。培养获得的分枝杆菌以胶体金免疫层析法区分结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌。活动性结核病的诊断参照《中国结核病防治规划实施工作指南》和世界卫生组织结核病诊断指南。

### 三、统计学处理

使用SAS 9.1统计软件对研究人群的人口学特点进行描述,计算在全部HIV感染者和不同CD4水平人群中非结核分枝杆菌痰培养的阳性率。使用卡方检验和秩和检验比较有呼吸道非结核分枝杆菌定植患者和无定植患者的人口学和临床特点。使用多因素Logistic回归分析与非结核分枝杆菌呼吸道定植相关的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的人口学和临床特征描述

2006年8月至2008年7月在研究机构中参加筛查的HIV感染者共2141例,其中1073例CD4 $\leq 350/\mu\text{l}$ 的患者同意进行痰分枝杆菌培养,满足研究入选标准。入选患者的中位年龄为36岁(IQR,29~44),70%为男性,中位CD4细胞计数为44/ $\mu\text{l}$ (IQR,17~145),HIV传播途径以性传播为主,占63%,吸毒人群占17%。与未进行痰培养检测的患者相比,入选患者年龄、性别、传播途径等人口学特点以及CD4计数方面差异均无统计学差异。

### 二、非结核分枝杆菌定植率及危险因素

87例(8.1%)患者痰培养为非结核分枝杆菌,129例(12.0%)为结核分枝杆菌阳性(其中包括结核和非结核分枝杆菌均阳性5例),在痰培养阳性的标本中非结核分枝杆菌占43%。非结核分枝杆菌的呼吸道定植率随着患者CD4降低而逐渐升高,在CD4计数 $> 200/\mu\text{l}$ 、100~200/ $\mu\text{l}$ 、50~100/ $\mu\text{l}$ 和 $< 50/\mu\text{l}$ 的患者中分别为

2.8%、6.4%、7.1%和9.8% (图1),提示在患者CD4水平低于200时,非结核分枝杆菌在呼吸道定植的风险显著增加。多因素Logistic回归分析显示NTM呼吸道定植的危险因素为男性( $OR=2.9, 95\% CI: 1.5 \sim 5.6$ )和低CD4(CD4每降低 $50/\mu l$ ,定植率增加1.4倍, $95\% CI: 1.1 \sim 1.9$ ),与患者的年龄和HIV传播途径无显著相关性。在57例痰涂片抗酸杆菌阳性的患者中,12.0%痰培养为非结核分枝杆菌,其余为结核分枝杆菌。研究中多数患者(82.0%)报告在半年内出现过至少1种可疑肺结核症状(咳嗽及咳痰、痰中带血、发热、盗汗、体重明显下降、乏力或呼吸困难),而在194例无症状的患者中非结核分枝杆菌的定植率为3.6%。

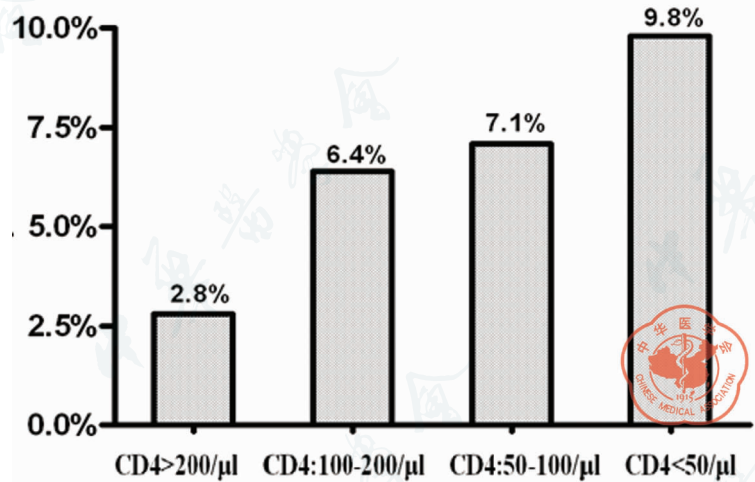


图1 不同CD4水平HIV感染患者呼吸道NTM定植率

### 三、非结核分枝杆菌定植患者的临床特征

表1比较了痰培养非结核分枝杆菌阳性、结核分枝杆菌阳性和痰培养阴性患者的CD4计数、临床症状和胸片表现。与痰培养阴性的患者相比,有呼吸道非结核分枝杆菌定植的患者CD4水平较低、除体重下降较多外,发热、咳嗽、盗汗、乏力等症状以及胸片异常表现未增加。而痰培养发现结核杆菌的患者上述症状和胸片异常均明显增加。非结核分枝杆菌呼吸道定植的患者中8.5% (7/82)痰涂片结果为抗酸杆菌阳性,显著低于痰培养为结核分枝杆菌患者的涂片阳性率36.4% ( $P=0.01$ )。23例呼吸道NTM定植的患者同时行分枝杆菌血培养,其中2例为NTM阳性(8.7%)。

表1 3种痰培养结果患者的临床特点比较[例(%)]

组别	例数	筛查时CD4 中位数(IQR)	发热	咳嗽	咳血	体重下降	盗汗	乏力	胸片异常	胸片为上肺 病灶或空洞
NTB 阳性	82	27(13~69)	42(52.5)	52(64.2)	4(4.9)	45(55.6)	16(19.8)	31(38.3)	61(74.4)	10(12.1)
TB 阳性	124	29(15~87)	78(63.4)	85(69.7)	6(4.9)	65(52.5)	39(31.7)	43(35.0)	100(81.3)	51(41.1)
阴性组	856	51(19~157)	359(42.0)	498(58.2)	34(4.0)	336(39.3)	168(19.6)	276(32.3)	615(71.9)	92(10.7)
<sup>a</sup> P		0.0005	0.07	0.29	0.51	0.005	0.97	0.27	0.62	0.45
<sup>b</sup> P		0.002	< 0.0001	0.04	0.63	0.006	0.002	0.56	0.02	0.004

注:<sup>a</sup>P:NTB与阴性组比较;<sup>b</sup>P:TB与阴性组比较

## 讨 论

本研究首次通过大样本量的横断面痰培养筛查,评估了我国广西 HIV/AIDS 人群中非结核分枝杆菌呼吸道定植的比例,总结和分析了该类患者的临床特点,以及非结核分枝杆菌定植对通过痰涂片诊断结核产生的干扰。非结核分枝杆菌在广西 HIV 感染者呼吸道的总体定植率为 8.7%,并随着患者免疫功能障碍的加重逐渐增加。当患者  $CD4 < 200/\mu l$  时,定植率明显上升。在痰培养阳性的标本中,高达 43% 为非结核分枝杆菌。本研究中呼吸道 NTM 定植并未增加患者的临床症状,仅有极少数患者血培养 NTM 阳性,提示多数患者未合并活动性的 NTM 感染。然而,痰涂片抗酸杆菌阳性的病例中高达 12% 痰培养为非结核分枝杆菌,说明 NTM 定植对结核的诊断会产生干扰,需要进行痰培养来确认诊断结果。

多个研究显示在 HIV 感染者的呼吸道标本培养出 NTM 在临床中不少见,多数仅代表定植,并非活动性感染<sup>[8,9]</sup>。然而,通过大样本量的横断面调查以了解 HIV 感染者中 NTM 呼吸道定植率的研究为数甚少。Gadelha 等<sup>[10]</sup>对巴西 79 例开始抗病毒治疗的患者进行定期的痰培养和血培养检查,发现每年有 9% HIV 感染者发生呼吸道 MAC 定植,与本研究结果近似。而 MacGregor 等<sup>[11]</sup>研究发现在  $CD4 < 50/\mu l$  的患者中 MAC 的定植率仅为 4% (1/25),在  $CD4$  为 100 ~ 250/ $\mu l$  的患者中定植率为 0。尚无研究对不同  $CD4$  水平 HIV 感染者的 NTM 定植情况进行比较。本研究中,低  $CD4$  水平是发生 NTM 定植的独立危险因素,当患者  $CD4$  计数降至  $< 200/\mu l$  时定植率增加 2 倍,提示宿主的免疫功能在清除 NTM 定植中可能起到一定作用。

作为 HIV 感染者最常见的机会性感染,结核的诊断在 HIV 感染者的临床处理中至关重要。虽然痰涂片寻找抗酸杆菌的敏感性较低,但目前仍是 WHO 推荐资源有限地区使用的主要结核诊断方法<sup>[12]</sup>。本研究提示 HIV 感染者,特别是  $CD4$  水平较低的患者中,NTM 在呼吸道的定植可能造成临床上结核的误诊,从另一个角度强调了在我国有条件的地区推广痰分枝杆菌培养的必要性。

多数研究提示 MAC 是 HIV 感染者中主要的 NTM 致病菌和定植菌,此外蟾蜍分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、偶然分枝杆菌和戈登分枝杆菌都是临床上可见的定植菌种<sup>[8]</sup>。MAC 在 HIV 感染者中引起的主要临床综合征是血行播散,独立的肺部病变少见,有小样本的研究提示蟾蜍分枝杆菌可能是 NTM 导致肺部病变的主要菌种<sup>[13]</sup>。关于 HIV 感染者出现呼吸道 NTM 定植后的随访研究甚少,对其处理也尚无定论,因此目前美国疾病预防控制中心制定的指南不推荐进行常规的呼吸道筛查来确定患者的定植状态<sup>[1]</sup>。

然而,非结核分枝杆菌主要以呼吸道或消化道为入路,导致全身或局部感染<sup>[1,4]</sup>。早期的回顾性研究提示 30% ~ 60% 的呼吸道定植患者会发生播散性 MAC 感染<sup>[4,14]</sup>。Chin 等<sup>[6]</sup>对于  $CD4 < 50/\mu l$  的患者进行随访,结果显示在未进行预防性治疗的情况下每年发生播散性 MAC 感染的风险为 44%。18 例(11.6%)患者痰培养 MAC,其中 61% 在 4 周后出现了菌血症,呼吸道定植是患者发生 MAC 菌血

症的独立危险因素( $HR = 2.3$ ),但研究显示仅有22%的患者在发生菌血症4周前可以发现定植。另一研究中,Havlik等<sup>[5]</sup>对67例CD4小于 $200/\mu\text{l}$ 的患者进行了为期2年的观察,痰标本每3个月采集1次,发生MAC菌血症者有14例(20.9%),3例(20%)在发生播散感染1月前出现呼吸道定植,但66.7%患者在血培养阳性时痰培养可发现MAC。上述研究结果提示有呼吸道定植的患者发生MAC感染的风险更高,应给予密切的临床随访,但对于发生MAC菌血症的患者来说定植可能仅出现在播散前的较短时间内,对提前诊断的意义有限。

综上所述,本研究提示NTM呼吸道定植在广西的HIV感染者中较常见,尤其是在CD4小于 $200/\mu\text{l}$ 的患者,一旦发现,需要加强临床观察。在未进行培养的情况下,非结核分枝杆菌在呼吸道的定植可能造成结核的误诊,应给予重视并根据当地情况积极推广痰培养检测以诊断结核。

#### 参 考 文 献

- 1 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, 2009, 58(RR-4):1-207, quiz CE201-204.
- 2 Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China National Free Antiretroviral Treatment Program. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4):241-251, W-252.
- 3 Khatter S, Singh UB, Arora J, et al. Mycobacterial infections in human immunodeficiency virus seropositive patients: role of non-tuberculous mycobacteria. *Indian J Tuberc*, 2008, 55(1):28-33.
- 4 Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Natural history of disseminated mycobacterium avium complex infection in AIDS. *J Infect Dis*, 1991, 164(5):994-998.
- 5 Havlik JA, Metchock B, Thompson SE, et al. A prospective evaluation of mycobacterium avium complex colonization of the respiratory and gastrointestinal tracts of persons with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1993, 168(4):1045-1048.
- 6 Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Mycobacterium avium complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of M. avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1994, 169(2):289-295.
- 7 于兰, 王黎明, 唐志荣, 等. HIV/AIDS患者合并活动性结核病的诊断及方法探讨. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(4):377-382.
- 8 Alvarez-Uria G, Falco V, Martin-Casabona N, et al. Non-tuberculous mycobacteria in the sputum of HIV-infected patients: infection or colonization? *Int J STD AIDS*, 2009, 20(3):193-195.
- 9 van Crevel R, de Lange WC, Vanderpuye NA, et al. The impact of nontuberculous mycobacteria on management of presumed pulmonary tuberculosis. *Infection*, 2001, 29(2):59-63.
- 10 Gadelha A, Accacio N, Grinzstejn B, et al. Low incidence of colonization and no cases of disseminated mycobacterium avium complex infection (DMAC) in Brazilian AIDS patients in the HAART era. *Braz J Infect Dis*, 2002, 6(5):252-257.
- 11 MacGregor RR, Hafner R, Wu JW, et al. Clinical, microbiological, and immunological characteristics in HIV-infected subjects at risk for disseminated mycobacterium avium complex disease: an AACTG study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, 21(8):689-695.
- 12 World Health Organization. TB/HIV A Clinical Manual. 2004. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546344.pdf>
- 13 El-Solh AA, Nopper J, Abdul-Khoudoud MR, et al. Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS patients. *Chest*, 1998, 114(1):138-145.
- 14 Horsburgh CR, Metchock BG, McGowan JE, et al. Clinical implications of recovery of mycobacterium avium complex from the stool or respiratory tract of HIV-infected individuals. *Aids*, 1992, 6(5):512-514.

(收稿日期:2010-11-03)

(本文编辑:孙荣华)

张尧, 于兰, 赵燕, 等. 广西 HIV 感染者呼吸道非结核分枝杆菌定植情况和临床特点分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(1):8-13.