

# 肺结核合并艾滋病患者临床及预后分析

马啸楠, 王欣, 石海萍

陕西省结核病防治院, 陕西 西安 710100

**摘要:** **目的** 探讨合并艾滋病对肺结核患者临床症状、实验室检查结果、影像学特征及预后的影响。**方法** 选取 2011 年 5 月至 2016 年 8 月确诊的 37 例 HIV 合并肺结核感染者和 59 例单纯肺结核患者为研究对象。收集患者疾病相关临床症状、实验室检查及影像学检查结果,采用多因素 Cox 回归分析探讨肺结核患者预后的影响因素。**结果** HIV-肺结核组与肺结核组咳嗽、咳痰、腹泻等症状差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但是合并艾滋病感染组患者出现发热、咯血、夜间盗汗、呼吸困难及体重减轻等症状的概率显著高于肺结核组患者( $P < 0.05, P < 0.01$ )。HIV-肺结核组患者血液中  $CD4^+$  T 细胞数量显著低于肺结核组( $P < 0.05$ )。HIV-肺结核组患者粟粒结节影、肺外结核、累及两个以上肺段、纵隔淋巴结肿大 4 种影像学特征指标比例显著高于肺结核组( $P < 0.05$ );而 HIV-肺结核组患者空洞发生率显著低于肺结核组( $P < 0.05$ )。HIV 确诊年龄  $\geq 40$  岁、非性传播途径、 $CD4^+$  T 细胞数( $/mm^3$ )  $< 200$  个及未接受抗病毒治疗是合并艾滋病肺结核患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 合并艾滋病感染会使肺结核患者发热、咯血等临床症状加重, $CD4^+$  T 细胞数量降低,肺部病变加重,从而影响肺结核患者的预后情况。

**关键词:** 艾滋病; 肺结核; 临床特征; 预后

中图分类号: R 512.91 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)09-1228-04

## Clinical features and prognosis of tuberculosis patients with AIDS

MA Xiao-nan, WANG Xin, SHI Hai-ping

Shaanxi Hospital of Tuberculosis Prevention and Control, Xi'an, Shaanxi 710100, China

Corresponding author: WANG Xin, E-mail: 106026914@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the influences of co-infected acquired immune deficiency syndrome (AIDS) on clinical symptoms, laboratory examination results, imaging features and prognosis of patients with pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods** From May 2011 to August 2016, 37 PTB patients with confirmed human immunodeficiency virus (HIV) (HIV-PTB group) and 59 patients with simple PTB (PTB group) were selected. After collecting the disease-related clinical symptoms, laboratory examination and imaging examination results, the prognostic factors of PTB patients were explored by multivariate cox regression analysis. **Results** Complicated HIV infection had no significant effect on cough, sputum, diarrhea and other symptoms in PTB patients ( $P > 0.05$ ), but the incidences of fever, hemoptysis, night sweats, dyspnea and weight loss in HIV-PTB group were significantly higher than those in PTB group ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Compared with PTB group, the number of  $CD4^+$  T cells significantly decreased, and the proportions of miliary nodule shadow, extrapulmonary tuberculosis, involvement of more than two lung segments and mediastinal lymph node enlargement significantly increased in HIV-PTB group (all  $P < 0.05$ ). However, the incidence of TB cavity formation in HIV-PTB group was significantly lower than that in TB group ( $P < 0.05$ ). The age of more than 40 years old at HIV diagnosis, non-sexual transmission of HIV,  $CD4^+$  T cell number [ $(/mm^3) < 200$ ] and no antiviral treatment were the independent risk factors for the prognosis of PTB patients with AIDS ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Co-infected AIDS in PTB patients will aggravate the clinical symptoms such as fever and hemoptysis, worsen the degree of lung lesions and reduce the number of  $CD4^+$  T cells, thus affecting the prognosis of the patients.

**Key words:** Acquired immune deficiency syndrome; Pulmonary tuberculosis; Clinical characteristics; Prognosis

**Fund program:** Shaanxi Provincial Health Research Fund Project (2012D65)

世界卫生组织报道,2017年全世界有92万艾滋病病毒携带者患上结核病,占1000万结核病总发病病例的9%。全球约75%以上的艾滋病与肺结核合并感染者发生在非洲,而在南部非洲,50%以上的结核病患者艾滋病病毒检测呈阳性<sup>[1]</sup>。肺结核是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的主要死因(40%)<sup>[1-2]</sup>;2016年,艾滋病合并肺结核感染患者死亡人数为30万,占肺结核总死亡人数的19%(160万)<sup>[3]</sup>。在非洲,艾滋病合并肺结核感染患者入院治疗的死亡率为11%~32%<sup>[4-7]</sup>。研究发现HIV阳性肺结核患者高死亡率有两个关键原因。首先,随着艾滋病相关免疫抑制的恶化和相关严重疾病,特别是播散性肺结核变得普遍,肺结核进展更为迅速。在低收入国家,88%死于肺结核的HIV阳性成人的尸检中发现感染了播散性肺结核<sup>[8]</sup>。其次,痰中较低的细菌负荷使诊断变得更困难,因为肺泡较少,肺外疾病也很常见。在临床试验中,尿样阿拉伯甘露聚糖检测指导抗结核治疗可降低HIV住院患者的死亡率<sup>[9-10]</sup>。因此,本研究将探讨合并艾滋病对肺结核患者临床症状、实验室检查、影像学特征及预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2011年5月至2016年8月在西安市疾控中心确诊的37例HIV合并肺结核感染者和59例单纯肺结核患者为研究对象。纳入标准:(1)经蛋白印迹法确诊为HIV阳性携带者,经肺结核诊断标准确诊为肺结核;(2)患者之前未进行过抗病毒治疗;(3)所选患者有完整的临床资料。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)在治疗期间死亡患者。本次研究所纳入的96例患者中,男性53例,女性43例,年龄39~68(41.24±10.78)岁。对以上96例患者进行为期3年的随访,将患者分为HIV-肺结核组(37例)和肺结核组(59例)。本研究经本院医学伦理委员会批准备案。

**1.2 治疗及观察方法** 对选取的96例患者采用“TDF/AZT+3TC+EFV”进行抗病毒治疗,并进行电话或门诊随访。(1)访问患者疾病相关临床症状,对两组患者临床症状结果进行分析;(2)实验室检查两组患者血液中CD4<sup>+</sup>T细胞数量;(3)影像学检查两组患者肺部影像学特征;(4)通过多因素Cox回归分析,分析合并艾滋病肺结核患者预后的影响因素。

**1.3 统计学分析** 采用SPSS 19.0软件对数据进行分析。计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,等级资料的比较采用秩和检验,预后的相关性分析采用Cox风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者随访结果** HIV-肺结核组37例患者36个月的累积生存率为70.27%,肺结核组59例患者36个月的累积生存率为100.00%;两组患者均无失访病例。

**2.2 两组患者临床症状比较** HIV-肺结核组与肺结核组咳嗽、咳痰、腹泻等症状差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但是合并艾滋病感染组患者出现发热、咯血、夜间盗汗、呼吸困难及体重减轻等症状的概率显著高于肺结核组患者( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表1。

**2.3 两组患者血液中CD4<sup>+</sup>T细胞数量比较** HIV-肺结核组患者血液中CD4<sup>+</sup>T细胞数量 $< 100/\text{mm}^3$ 的占32.43%, $100 \sim 250/\text{mm}^3$ 占32.43%, $> 250/\text{mm}^3$ 占35.14%,而肺结核组患者血液中CD4<sup>+</sup>T细胞数量 $< 100/\text{mm}^3$ 的占3.39%, $100 \sim 250/\text{mm}^3$ 占61.02%, $> 250/\text{mm}^3$ 占35.59%,两组结果比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

**2.4 两组患者肺部影像学特征** HIV-肺结核组患者粟粒结节影、肺外结核、累及两个以上肺段、纵膈淋巴结肿大4种影像学特征指标比例显著高于肺结核组( $P < 0.05$ );而HIV-肺结核组患者空洞发生率显著低于肺结核组( $P < 0.05$ )。见表3。

表1 两组患者临床症状比较 例(%)

症状	HIV-肺结核组 (n=37)	肺结核组 (n=59)	$\chi^2$ 值	P值
发热	29(78.38)	21(35.59)	16.680	<0.01
咳嗽	34(91.89)	53(89.83)	0.676	0.411
咳痰	32(86.49)	45(76.27)	1.495	0.221
咯血	31(83.78)	14(23.73)	32.934	<0.01
夜间盗汗	33(89.19)	27(45.76)	18.297	<0.01
呼吸困难	21(56.76)	7(11.86)	22.182	<0.01
腹泻	4(10.81)	10(16.95)	0.688	0.407
体重减轻	30(81.08)	36(61.02)	4.261	0.039

表2 两组患者血液中CD4<sup>+</sup>T细胞数量比较 例(%)

组别	例数	CD4 <sup>+</sup> T细胞数(/mm <sup>3</sup> )		
		<100	100~250	>250
HIV-肺结核组	37	12(32.43)	12(32.43)	13(35.14)
肺结核组	59	2(3.39)	36(61.02)	21(35.59)
U值		6.459		
P值		<0.01		

表3 两组患者肺部影像学特征 例(%)

影像学特征	HIV-肺结核组 (n=37)	肺结核组 (n=59)	$\chi^2$ 值	P值
粟粒结节影	16(43.24)	7(11.86)	12.292	<0.001
空洞	4(10.81)	21(35.59)	7.251	0.007
肺外结核	12(32.43)	3(5.08)	12.901	<0.001
累及两个以上肺段	31(83.78)	15(25.42)	31.033	<0.001
纵膈淋巴结肿大	18(48.65)	6(10.17)	17.957	<0.001

表 4 合并艾滋病对肺结核患者预后的多因素 Cox 回归分析结果

自变量	回归系数	标准误	Wald	P 值	HR(95% CI)
HIV 确诊年龄 $\geq 40$ 岁(参照组 = $< 40$ 岁)	0.501	0.187	13.376	$< 0.001$	1.65(1.14 ~ 2.38)
其他感染途径(参照组 = 性传播)	0.608	0.211	16.236	$< 0.001$	1.84(1.24 ~ 2.78)
CD4 <sup>+</sup> T 细胞数( $/\text{mm}^3$ ) $< 200$ 个(参照组 = $\geq 200$ 个)	0.713	0.259	18.161	$< 0.001$	2.04(1.23 ~ 3.39)
未接受抗病毒治疗(参照组 = 接受抗病毒治疗)	0.637	0.266	14.864	$< 0.001$	1.89(1.12 ~ 3.18)

2.5 合并艾滋病肺结核患者预后的多因素 Cox 回归分析 经多元 Cox 回归分析, HIV 确诊年龄 $\geq 40$ 岁、非性传播途径、CD4<sup>+</sup>T 细胞数 $< 200$ 个/ $\text{mm}^3$ 及未接受抗病毒治疗是合并艾滋病肺结核患者预后的独立危险因素( $P < 0.01$ )。见表 4。

### 3 讨论

结核病和艾滋病毒都是造成全球疾病负担的重要因素。艾滋病和结核病是两种导致孕产妇、新生儿死亡的最主要和最普遍的传染性疾病<sup>[11]</sup>。有研究估计艾滋病毒感染者患活动性结核病的可能性是未感染艾滋病毒者的 21 倍, 这使该人群成为结核病流行中特别脆弱的一部分<sup>[12]</sup>。结核病是艾滋病最常见的合并症, 据统计, 2017 年有 1 000 万例结核病患者, 其中有 92 万例发生在艾滋病毒感染者中<sup>[13]</sup>。在乌干达的一项研究中, 大约 25% 的艾滋病毒感染的成人患者在严重脓毒症住院时, 血液培养中有结核分枝杆菌生长。这些患者的痰基结核检测表现不佳, 导致结核病诊断和治疗的延迟, 进而导致高感染率在这些重病患者中发生, 从而使其死亡率升高, 使用临床预测分数和基于尿液的诊断, 可能会促进这些患者更快地开始治疗, 以此来改善治疗结果<sup>[14-17]</sup>。

在肺结核的治疗过程中, 艾滋病毒携带者与非携带者的治疗方法是相同的, 其治疗推荐方案是异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺联合治疗 2 个月, 然后是异烟肼和利福平联合治疗 4 个月<sup>[17]</sup>。支持这一方案的临床试验是几十年前在艾滋病毒阴性患者身上进行的, 但许多研究表明, 该治疗方案对艾滋病毒感染者同样有效。研究表明, 在没有接受 ART 治疗的 HIV 患者中, 如果针对结核病的治疗时间延长到 9~12 个月, 可降低结核病复发的风险, 但是目前国际卫生组织还未通过这一治疗方案。同时有研究报道, 合并艾滋病感染的肺结核患者应每日进行肺结核相关药物治疗, 而不是间断性进行药物治疗, 间断性治疗会提高其治疗失败、复发率以及增加耐药性的风险<sup>[18-19]</sup>。有研究发现, 更高剂量的利福平(每天高达 50 mg/kg)可以使 HIV 阴性的结核病患者治疗时间缩短, 因此推测在 HIV 阳性的结核病患者治疗中, 可能需要更高的剂量, 因为可能存在独特的安全

性和药物-药物相互作用的考虑<sup>[20-21]</sup>。HIV 阳性人群血液中 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量较 HIV 阴性人群显著降低, 导致其巨噬细胞活力降低, 人体免疫力下降, 导致人体获得感染机会增加, 因此 HIV 阳性人群患肺结核的几率显著高于正常人群, 肺结核也成为 HIV 阳性患者的主要感染疾病和主要死亡原因<sup>[22-23]</sup>。

本研究结果显示, 合并艾滋病感染对肺结核患者的咳嗽、咳痰、腹泻等症状无明显的影响, 但是合并艾滋病感染组患者出现发热、咯血、夜间盗汗、呼吸困难及体重减轻等症状的概率显著高于肺结核组患者。表明合并 HIV 病毒感染, 会导致肺结核患者的临床症状加重, 从而引起患者出现一系列不利于疾病转归的因素, 使肺结核的临床症状更加明显。HIV-肺结核组患者血液中 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量显著低于肺结核组, 表明合并 HIV 病毒感染的肺结核患者免疫力急剧下降, 患者受疾病感染的风险增加, 同时肺结核的治愈更加困难, 这一结果与其临床症状相一致。HIV-肺结核组患者粟粒结节影、肺外结核、累及两个以上肺段、纵隔淋巴结肿大 4 种影像学特征指标比例显著高于肺结核组, 其原因可能是 HIV 病毒导致患者机体免疫力降低, 肺部病变较普通肺结核患者更难恢复。同时研究发现, HIV 确诊年龄 $\geq 40$ 岁、非性传播途径、CD4<sup>+</sup>T 细胞数( $/\text{mm}^3$ ) $< 200$ 个及未接受抗病毒治疗是合并艾滋病肺结核患者预后的独立危险因素, 因此在对于艾滋病的检测应做到早筛查和早治疗, 及早的发现以及相应的抗病毒治疗, 可有效的减轻 HIV 病毒对患者危害, 从而提高患者生存时间。

综上所述, 艾滋病毒合并肺结核患者的临床症状较普通肺结核患者更为严重, 因此临床上应加强相应的艾滋病防控知识的普及, 同时对 HIV 患者进行肺结核筛查及相应的抗病毒治疗, 以增加患者的生存时间。

### 参考文献

- [1] Patel CJ, Bhattacharya J, Ioannidis JPA, et al. Systematic identification of correlates of HIV infection: an X-wide association study[J]. AIDS, 2018, 32(7): 933-943.
- [2] Ford N, Matteelli A, Shubber Z, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. J Int AIDS Soc,

- 2016, 19(1):20714.
- [3] Ford N, Shubber Z, Meintjes G, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide; a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(10):e438 - e444.
- [4] Bigna JJR, Noubiap JJN, Agbor AA, et al. Early mortality during initial treatment of tuberculosis in patients Co-infected with HIV at the yaoundé central hospital, Cameroon: an 8-year retrospective cohort study (2006-2013)[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132394.
- [5] Yates TA, Ayles H, Leacy FP, et al. Socio-economic gradients in prevalent tuberculosis in Zambia and the western cape of south Africa[J]. *Trop Med Int Heal*, 2018, 23(4):375 - 390.
- [6] Meintjes G, Kerkhoff AD, Burton R, et al. HIV-related medical admissions to a south African district hospital remain frequent despite effective antiretroviral therapy scale - up[J]. *Medicine*, 2015, 94(50):2269.
- [7] Subbarao S, Wilkinson KA, van Halsema CL, et al. Raised venous lactate and markers of intestinal translocation are associated with mortality among in-patients with HIV-associated TB in rural south Africa[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70(4):406 - 413.
- [8] Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings; a systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS Lond Engl*, 2015, 29(15):1987 - 2002.
- [9] Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10144):292 - 301.
- [10] Peter JG, Zijenah LS, Chanda DC, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients; a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10024):1187 - 1197.
- [11] Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053):1545 - 1602.
- [12] Su S, Fairley CK, Sasadeusz J, et al. HBV, HCV, and HBV/HCV coinfection among HIV-positive patients in Hunan Province, China: Regimen selection, hepatotoxicity, and antiretroviral therapy outcome [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3):518 - 525.
- [13] Smit M, Olney J, Ford NP, et al. The growing burden of noncommunicable disease among persons living with HIV in Zimbabwe[J]. *AIDS*, 2018, 32(6):773 - 782.
- [14] Zha BS, Nahid P. Treatment of drug-susceptible tuberculosis[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(4):763 - 774.
- [15] 蓝如束, 黄莉雯, 叶婧, 等. 探讨  $\gamma$ -干扰素释放试验在 HIV/AIDS 患者中的结核病诊断价值[J]. *中国热带医学*, 2019, 19(4):364 - 368.
- [16] 许静, 郑全庆, 张天华, 等. 陕西省 TB 与 HIV/AIDS 双向筛查及 TB/HIV 患者抗结核治疗转归队列分析[J]. *中国热带医学*, 2018, 18(6):619 - 623.
- [17] Metersky ML, Schluger NW. New guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis from the American thoracic society, centers for disease control and prevention, and the infectious Disease S society of America. now comes the hard part[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(7):791 - 793.
- [18] 张巍, 崔中峰. HIV 合并结核杆菌感染患者病原菌分布情况及其耐药性分析[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(8):1388 - 1391.
- [19] Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(4):485 - 493.
- [20] Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(1):39 - 49.
- [21] Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(7):e183 - e198.
- [22] Albuquerque MF, Alves DN, Bresani Salvi CC, et al. Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low-income people living with HIV: a competing risks survival analysis[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(5):914 - 924.
- [23] 沈平, 陈清华, 蒋丽萍, 等. 钦州市钦南区 2010 - 2014 年 HIV/AIDS 病例死亡特征分析[J]. *中国热带医学*, 2018, 18(1):89 - 92.

收稿日期:2019 - 12 - 13 编辑:王娜娜