

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.017

HIV/AIDS 合并结核病患者 196 株结核分枝杆菌耐药分析

王 印,朱迎春,周锐峰,王 燕,何盛华[△]

(四川省成都市公共卫生临床医疗中心,成都 610061)

[摘要] **目的** 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并结核病患者结核分枝杆菌菌株的耐药情况。**方法** 收集成都市公共卫生临床医疗中心 2012 年 1 月至 2015 年 12 月住院治疗的 HIV/AIDS 合并结核病初治患者 196 例,分析 AIDS 合并活动性结核病(包括肺结核及肺外结核)患者的痰液/组织液/纤冲液及病理组织送检分枝杆菌培养出的结核分枝杆菌菌株的耐药情况,采用 BACTEC MGIT960 鉴定系统进行菌型鉴定,960 分枝杆菌培养系统进行药敏实验。**结果** 共培养出结核分枝杆菌菌株 196 株,发生结核分枝杆菌总体耐药率为 26.02%;将 196 例 AIDS 合并结核病患者按 CD4⁺T 淋巴细胞计数不同分为大于 100 个/ μ L、 \leq 100 个/ μ L 两组,比较两组患者结核分枝杆菌菌株对 4 种一线抗结核药物的耐药状况,发现两组患者结核分枝杆菌菌株对一线抗结核药物耐药率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),一线抗结核药耐药发生率由高到低依次为:异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇。两组患者结核分枝杆菌菌株对 5 类耐药结核耐药率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** AIDS 合并结核病初始患者耐药率与我国结核平均初始耐药水平一致,HIV/AIDS 合并结核患者的结核耐药性与 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平高低无相关性。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒;获得性免疫缺陷综合征;结核杆菌;耐药分析

[中图分类号] R512.91

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1203-03

Analysis on drug resistance of 196 strains of Mycobacterium tuberculosis in patients with HIV/AIDS complicating tuberculosis

Wang Yin, Zhu Yingchun, Zhou Rui feng, Wang Yan, He Shenghua[△]

(Chengdu Municipal Public Health Clinical Medical Center, Chengdu, Sichuan 610061, China)

[Abstract] **Objective** To study the drug resistance situation of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from the patients with HIV/AIDS complicating tuberculosis (TB). **Methods** One hundred and ninety-six inpatients with AIDS complicating TB in our hospital from January 2012 to December 2015 were collected. The drug resistance situation of Mycobacterium tuberculosis strains cultured from sputum/tissue fluid/ fiber liquid and pathological tissue submitted samples in the patients with AIDS complicating active TB was analyzed. The BACTEC MGIT960 systems was adopted to perform the bacterial identification. The drug sensitivity test was conducted by using 960 culture testing system. **Results** One hundred and ninety-six strains of Mycobacterium tuberculosis were cultured, the total drug resistance rate of Mycobacterium tuberculosis was 26.02%. These cases were divided into the $>100/\mu$ L and $\leq 100/\mu$ L groups according to different CD4⁺T cells count. The drug resistance situation of Mycobacterium tuberculosis to 4 kinds of first line anti-TB drugs were compared between these two groups. The comparison results found that the resistance rate of Mycobacterium tuberculosis strains to the first line anti-TB drugs had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). The resistance rates of first line anti-TB drugs from high to low were isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol. The drug resistance rate of Mycobacterium tuberculosis strains to 5 types of drug resistant TB had no statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion** The drug resistance rate in the initial patients with HIV complicating TB is consistent with the average initial drug resistance level of TB patients in our country. The TB drug resistance rate in the patients with HIV complicating TB has no correlation with CD4⁺T cells count.

[Key words] HIV; acquired immunodeficiency syndrome; mycobacterium tuberculosis; drug resistance analysis

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者合并结核分枝杆菌感染率明显高于普通人群。结核病在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者中是最主要的机会性感染,并且是最主要的致死原因^[1]。感染结核分枝杆菌的患者终身发病率为 10%,而联合感染 HIV 的感染率为 5%~8%,其中 1/3 的 AIDS 患者因为结核病致死^[2]。近年来,我国 AIDS 发病人数逐年增加,且世界卫生组织(WHO)统计,我国的结核病人人数居全球第二。中国现有的耐药结核病患者数占全球 20%左右^[3]。有研究显示,HIV/AIDS 合并结核双重感染,初始耐药率可达到 39.39%^[4]。耐药结核流行已经为我国结核病防治工作带来严峻挑战,因此,合理选择初始抗

结核方案对于提高患者结核病治愈率显得尤为重要。作者通过对成都市公共卫生临床医疗中心 196 例 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌双重感染患者的结核分枝杆菌培养标本 196 株菌株进行耐药分析,为四川地区 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌双重感染患者选择初始抗菌方案提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本医疗中心 2012 年 1 月至 2015 年 12 月住院治疗的 HIV/AIDS 合并结核病住院患者 196 例,其中男 173 例,女 23 例;平均年龄 41 岁。HIV/AIDS 诊断标准符合中华医学会感染病分会艾滋病医学组颁布《艾滋病诊疗指南 2011 年版》^[5]。将耐药结核分枝杆菌病按照中国防痨协会编

作者简介:王印(1981—),主治医师,本科,主要从事艾滋病机会性感染诊疗及艾滋病抗病毒治疗临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13198552429@163.com。

撰的《耐药结核病化学治疗指南(2015)》分为 5 类:单耐药结核病(MR-TB)、多耐药结核病(PR-TB)、耐多药结核病(MDR-TB)、广泛耐药结核病(XDR-TB)、利福平耐药结核病(RR-TB)。研究标本来源于 196 例 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌病患者,包括痰、脑脊液、浆膜腔积液、纤冲液及其他体液以及组织中培养结核分枝杆菌阳性菌株(同一患者不同部位标本所培养获得的菌株体外药敏实验及菌株分型一致,则按照 1 例计入)。研究对象均为 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌病的结核分枝杆菌病初治患者。所有患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数均小于 500 个/ μ L,平均 70.41 个/ μ L,其中 CD4⁺ T 淋巴细胞计数大于等于 200 个/ μ L 的患者 17 例, ≥ 350 个/ μ L 患者仅 2 例。

1.2 方法 HIV/AIDS 确诊方法采用免疫印迹法(Web 试验),试剂为英旻泰公司的 HIV 免疫印迹确认试剂。分枝杆菌培养仪器为 BD 公司 BACTEC MGIT960 分枝杆菌快速培养仪,包括相应的配套营养管及试剂;培养基为 960 分枝杆菌药敏培养基,配套分枝杆菌微孔药敏板,包括 16 种分枝杆菌治疗药物:链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、氧氟沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、卷曲霉素、丙硫异烟胺、力克菲蒺、莫西沙星、环丙沙星、克拉霉素、利福布汀、利奈唑胺、加替沙星。检测患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数水平,结核分枝杆菌菌型鉴定、体外药敏检验结果。按照细胞免疫严重程度将 CD4⁺ T 淋巴细胞计数大于 100 个/ μ L(>100 个/ μ L 组)和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数小于或等于 100 个/ μ L(≤ 100 个/ μ L 组)分组,对 4 种一线抗结核药物异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇进行耐药分析。并且对于分类符合 5 类耐药结核病菌株进行耐药分析。

1.3 统计学处理 所有资料采用 SPSS13.0 软件进行统计及分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者结核分枝杆菌菌株对 4 种一线抗结核药物的耐药状况 196 例患者共检出结核分枝杆菌 196 株。被检测出的 196 株结核分枝杆菌菌株对于一线抗结核治疗药物耐药性顺位,按照由高到低依次是:异烟肼 21.94%、利福平 16.33%、链霉素 9.69%、乙胺丁醇 1.53%。人体感染 HIV 后,细胞免疫受到不同程度抑制,两组患者对 4 种一线抗结核药物异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇的耐药性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者结核分枝杆菌菌株对 4 种一线抗结核药物的耐药比较[n(%)]

组别	n	耐异烟肼	耐链霉素	耐利福平	耐乙胺丁醇
>100 个/ μ L 组	47	9(19.15)	4(8.51)	4(8.51)	0
≤ 100 个/ μ L 组	149	34(22.82)	15(10.07)	28(18.79)	3(2.01)
χ^2		0.281	fisher	2.765	fisher
P		0.596	1.000	0.096	1.000

2.2 5 类耐药结核病耐药情况 196 株结核分枝杆菌总耐药率 26.02%(RR-TB 耐药与其余 4 类耐药存在交叉,统计总体耐药率去除 RR-TB 耐药数据); ≤ 100 个/ μ L 组耐药率为 26.85%(40/149); >100 个/ μ L 组耐药率为 19.15%(9/47),但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌双重感染病例在 5 类耐药结核病中 CD4⁺ T 淋巴细胞计数小于或等于 100 个/ μ L 和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数大于 100 个/ μ L 耐药性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者 MR-TB、PR-TB、MDR-TB、XDR-TB、RR-TB 耐药情

况,见表 2。

表 2 两组患者 5 类耐药结核病耐药情况比较[n(%)]

组别	n	MR-TB	PR-TB	MDR-TB	XDR-TB	RR-TB
>100 个/ μ L 组	47	4(8.51)	2(4.26)	2(4.26)	1(2.13)	4(8.51)
≤ 100 个/ μ L 组	149	19(12.75)	3(2.01)	15(10.07)	5(3.36)	28(18.79)
χ^2		0.62	fisher	fisher	fisher	2.765
P		0.431	0.595	0.371	1.000	0.096

3 讨论

人体感染结核分枝杆菌后,通常在感染后 2~12 周,机体免疫反应可限制结核杆菌的增殖。然而有感染性的结核杆菌可存在数年,机体处于一种隐匿的结核感染状态,当原发感染或潜伏感染再次活化后迅速发病,在 HIV-1 感染人群中结核原发比例大于 1/3^[6]。在中国,AIDS 流行疫情日益加重,呈现出流行范围广,全国低流行、局部高流行的特点。我国是结核感染高负荷国家,随着 AIDS 疫情加重,HIV/AIDS 合并结核病双重感染患者增加,文献报道 25%~65% 的 HIV/AIDS 患者合并结核分枝杆菌感染^[7]。HIV/AIDS 合并结核病双重感染患者抗结核治疗治愈率低,病死率较高是双重感染防治工作面临的一个主要困难^[8]。合并耐药结核病的防治工作又是另一新难题。随着联合抗病毒治疗的长期应用,抗病毒药物的耐药性正在变得越来越广泛,甚至出现多重耐药和交叉耐药^[9-10]。刘莉等^[11]研究发现,在近期感染尚未接受联合抗病毒治疗治疗的患者中原发耐药突变的概率为 5%~20%。结核病与 AIDS 相互促进,相互影响,加速病情发展。WHO 估计结核分枝杆菌导致了 13% 的患者死亡。同时在该类人群的治疗过程中,抗结核药物也与抗病毒药物之间存在药物相互作用,药物不良反应增加。目前认为抗结核治疗 2~8 周时需要开始高效抗逆转录病毒治疗(HAART),因此一旦出现抗结核药物耐药,则对于 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌病患者的治疗来说抗结核药物选择难度显著加大,甚至导致整体治疗的失败。

本研究通过对抗结核药物耐药性分析发现成都市公共卫生临床医疗中心住院初治 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌双重感染患者初始耐药率为 26.02%,与 1981-2001 年我国结核平均初始耐药率 27.9%^[12] 相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对一线抗结核药物耐药顺位由高到低为:异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇,此耐药顺位同普通耐药结核一线抗结核药物耐药顺位有差异,私鸿雁等^[12] 在我国结核病耐药状况及其变化趋势的 Meta 分析中指出,一线抗结核药物耐药顺位由高到低为:异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇。由此说明,规范化的一线抗结核治疗方案对 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌病双重感染的结核初治患者有一定疗效。但 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌双重感染患者的抗结核治愈率和治疗成功率是否提高,除了耐药率之外,还存在多种因素,如依从性、不良反应、药物相互作用、合并其他严重并发症等。因此,针对该类患者,在抗结核药物选择上存在难度。本研究还发现在所研究对象中,计算 196 例菌株中 CD4⁺ T 淋巴细胞计数小于或等于 100 个/ μ L 耐药率 26.85% 明显高于 CD4⁺ T 淋巴细胞计数大于 100 个/ μ L 患者 19.15%。但是按照统计分析 MR-TB、PR-TB、MDR-TB、XDR-TB、RR-TB 与 CD4⁺ T 淋巴细胞计数水平高低无相关性,可能与本研究样本量太小有关,而且目前在数据收集方面仅仅限于成都市公共卫生临床医疗中心住院患者,数量不大,在区域数据收集方面存在一定局限性。由于组间

例数差距太大,未再对 CD4⁺ T 淋巴细胞计数大于 200 个/ μ L 和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数小于或等于 200 个/ μ L,以及 CD4⁺ T 淋巴细胞计数大于 350 个/ μ L 和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数小于或等于 350 个/ μ L 不同 CD4⁺ T 淋巴细胞计数分组下的 5 类耐药结核病的耐药性进行分别比较。

综上所述,HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌双重感染患者对一线抗结核药物的耐药性仍然不容乐观。多个国家的研究资料也表明既往结核病治疗是产生耐多药结核病的危险因素^[13-16]。因此,综合多种因素考虑,作者认为应该重视对此类患者初治前耐药性监测,尽量使用最敏感药物降低初治耐药率,增加患者的治疗效果,在治疗过程中也需及时监测耐药情况,及时调整治疗方案,从而提高患者的整体疗效。

参考文献

- [1] Putong P, Pitisuttithum P, Supanaranond W, et al. Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2002, 33(2):346-351.
- [2] 李沛军. HIV/AIDS 并肺结核者与单纯肺结核者的临床特征研究[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(8):39-91.
- [3] 贾平平. 抗结核一线药物及结核分枝杆菌的耐药分子机制[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(7):487-491.
- [4] 陈彩兰, 唐海凤. 40 例结核病、艾滋病双重感染耐多药的临床分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(34):7625-7626.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011 版)[J]. 中华传染病杂志, 2011, 4(10):321-330.
- [6] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institute [J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4):1-4.
- [7] 周林. 结核分枝杆菌与艾滋病病毒双重感染患者抗结核

治疗期间死亡的影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(11):734-738.

- [8] 李国利. 核分枝杆菌耐药分子机制及耐药基因检测方法研究进展[J]. 中国医师杂志, 2002, 4(4):338-341.
- [9] Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984 - 2004 [J]. AIDS, 2005, 19(17):2009-2018.
- [10] Chen TK, Aldrovandi GM. Review of HIV antiretroviral drug resistance[J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(8):749-752.
- [11] 刘莉, 卢洪洲. 人类免疫缺陷病毒耐药性的研究进展[J]. 检验医学, 2009, 24(9):638-641.
- [12] 私鸿雁, 施倡元. 我国结核病耐药状况及其变化趋势的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(4):202-204.
- [13] Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, et al. Anti-tuberculosis drugresistance and associated risk factors in a tertiary level TB center in Iran: a retrospective analysis[J]. J Infect Dev Ctries, 2011, 5(7):511-519.
- [14] Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjava M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia: a population based study [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(1):68-73.
- [15] Kliiman K, Altraja A. Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. Ann Intern Med, 2009, 150(11):766-775.
- [16] Wahab F, Ashraf S, Khan N, et al. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in patients at tertiary care hospital, Peshawar [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2009, 19(3):162-164.

(收稿日期:2016-07-20 修回日期:2016-11-18)

(上接第 1202 页)

- [2] Tammela T, Nurmi M, Pétas A, et al. Update on current care guidelines: benign prostatic hyperplasia [J]. Duodecim, 2012, 128(10):1046-1047.
- [3] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2011 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:168.
- [4] Muschter R, Reich O. Surgical and instrumental management of benign prostatic hyperplasia [J]. Urologe A, 2008, 47(2):155-165.
- [5] 王伟清. 高危前列腺增生经尿道电切术的安全性及效果探讨[J]. 临床医学, 2014, 34(12):82-83.
- [6] 毛庆岩, 王建平, 宋广来, 等. 经尿道前列腺电切术和等离子双极电切术治疗良性前列腺增生的比较[J]. 实用临床医学, 2013, 14(9):56-59.
- [7] 余新立, 庞健, 陈立新, 等. 经尿道前列腺等离子电切术治疗高危前列腺增生症[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2009, 3(2):33-35.
- [8] Rajbabu K, Chandrasekaras SK, Barber NK, et al. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL [J]. BJU Int, 2007, 100(3):593-598.

- [9] Martin S, Lange K, Haren MT, et al. Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men [J]. J Urol, 2014, 191(1):130-137.
- [10] 施东辉, 陈勇辉, 陈革华, 等. 经尿道前列腺等离子电切术治疗高危前列腺增生症[J]. 国际泌尿系统杂志, 2011, 31(5):609-612.
- [11] 马大富. 经尿道前列腺电切术的疗效及影响因素分析[J]. 医药论坛杂志, 2013, 34(1):53-55.
- [12] 褚校涵, 许长宝, 郝斌, 等. 前列腺双极等离子汽化电切术对心脏起搏器工作的影响观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(2):146-147.
- [13] 杨帝宽, 刘春晓. 经尿道前列腺剝除术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2011, 5(6):61-63.
- [14] 李磊, 毛敏, 李兴斌, 等. 经尿道前列腺等离子电切术治疗良性前列腺增生症的临床观察[J]. 四川医学, 2014, 35(8):990-992.
- [15] 魏凤梅, 张涛, 张佳, 等. 高龄前列腺电切患者围术期的护理观察[J]. 中国防痨杂志, 2011, 19(9):66-67.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-11-24)