

文章编号:1672-3384(2005)-05-0001-04

艾滋病和结核病

【作者】 李拯民

中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心 (北京 101149)

【中图分类号】 R521 R512.91 R453

【文献标识码】 B

艾滋病病人由于免疫力降低,容易并发各种机会性感染,而结核病则是最常见的机会性感染之一,一般约占艾滋病病人的20%~50%。艾滋病与结核病双重感染,两者相互促进病变进展、恶化。艾滋病病人1/3死于结核病,因此,我们必须重视艾滋病病人预防和治疗结核病的问题。

1 艾滋病和结核病的流行情况

艾滋病的流行已遍及全球各个国家,联合国艾滋病规划署(UNAIDS)在“2004年全球艾滋病疫情报告”中称,目前全球有3800万人感染艾滋病毒(HIV)。2003年有290万人死于艾滋病,自2002年7月第14届世界艾滋病大会以来,全球新感染HIV者达900万,已有500万人死亡。

我国从1985年发现第一例艾滋病病人,至今已经历传入期(1985年~1988年)、播散期(1989年~1994年)、增长期(1995年至今)。截止2003年6月底,全国累计报告HIV感染者45092例,其中艾滋病患者3532例,死亡1800例。2003年中国疾病预防控制中心进行了艾滋病流行病学调查,结果显示:目前中国发现有HIV感染者约84万,其中艾滋病病人约8万。全国艾滋病流行形势概括为5点:①艾滋病流行波及全国,上升趋势明显,全国低流行与局部高流行并存。②部分地区面临艾滋病集中发病和死亡高峰。③艾滋病流行从高危人群向一般人群扩散。④艾滋病流行的危险因素广泛存在,扩大流行的潜在危险很大。⑤艾滋病对个人、家庭和社会经济影响都是巨大的。因此,艾滋病的流行如不能得到很好的控制,将不仅威胁到社会的稳定和经济的发展,还有可能危及国家的安全和民族的

兴旺。

结核病是一种慢性传染病,流行遍及全球。目前,全世界60亿人口中,有20亿人感染结核杆菌。现有结核病人2000万,每年新发病人达800万,每年因结核病死亡者达300万。我国结核病的疫情也十分严峻,在全球仅次于印度而居世界第二位。根据2000年全国结核病流行病学抽样调查报告显示:全国有5.5亿人感染结核菌,有450万人患活动性肺结核,其中传染性肺结核患者达200万。75%的肺结核病人年龄在15~50岁之间,正是劳动力产出的年龄段。每年因结核病死亡者达13万,是各种传染病中死亡人数最多的一种。加上耐药病人多、农村病人多,传染性肺结核疫情居高不下。这些情况都说明,结核病不仅是一个公共卫生问题,而且是影响社会发展的社会问题。

2 艾滋病并发结核病的流行情况

HIV感染者再感染结核菌后,发展成活动性结核病的可能性较未感染HIV者高30倍。一般认为:未感染HIV者,一旦感染结核菌后,一生中有5%机会发生结核病。而HIV感染者,一旦再感染结核菌,在一年中就有10%的机会发生结核病。

2003年3月UNAIDS执行主席Peter Piet指出:“这两种病合并流行通常如影相随,在过去10年中,这种致命的双重感染,使非洲某些地方的结核病病例数增加4倍”。当时,全球HIV感染者超过3300万,而艾滋病和结核病双重感染者约1100万,占艾滋病病人1/3。从全球看,约有15%新发结核病患者与艾滋病有关。南非如乌干达,半数的结核病人HIV阳性。赞比亚1/5成年人感染HIV,1995

年 40 000 例结核病病人中,有 30 000 例双重感染。

亚洲的结核病占全球病例总数的 70%。艾滋病和结核病的双重感染也比较严重。泰国从 1989 年开始对所有新登记结核病人均做 HIV 抗体筛查,1994 年双重感染者达 10%,泰国北部地区达 40%。越南 1998 年报告艾滋病 1 206 例,并发结核占 31.6%。我国香港 1984 年~2000 年共发现 HIV 阳性者 1 542 例,其中艾滋病病人 500 例,并发结核者 109 例(占 21.8%),我国台湾省 1994 年~1999 年发现 HIV 感染者 309 例,并发结核 77 例(占 24.9%)。

3 艾滋病与结核病的相互影响

艾滋病病人由于机体免疫力降低,导致结核病发病,其主要表现为:①内源性复燃:HIV 感染者由于机体免疫力降低,可以使体内已稳定的陈旧性结核病灶结核杆菌重新活跃起来,发生继发性结核病。②外源性再感染:HIV 感染者,由于抵抗力降低,容易再感染结核杆菌,并很快发病,病变恶化。③原发感染:多发生在结核病疫情较低的国家 and 地区。HIV 感染者中可发生原发性结核病。

临床、流行病学和实验性研究提示,结核病可以加速艾滋病病程的进展:①结核病病人的单核细胞,由于趋化因子蛋白-1 的产生,促进 HIV 的复制。②机体感染结核杆菌后,可诱发许多细胞因子释放如: γ -干扰素(IFN),肿瘤坏死因子(TNF),白细胞介素-1(IL-1)、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10,转化生长因子-a(TGF-a),这些细胞因子可增强 HIV 复制。③结核杆菌细胞壁的主要成分脂阿拉伯甘露醇(LAM)是 HIV 复制有力的诱导剂。④结核杆菌和其纯蛋白衍生物(PPD)可诱导单核细胞内 HIV RNA 增强, P_{24} 产生增加。⑤结核杆菌能降低 CD_4 细胞计数,使 HIV 载量增加 2.5 倍。

4 艾滋病并发结核病的临床特点

艾滋病病人并发结核病以肺结核占多数。据美国 Mount. Sinai 医学中心 151 例艾滋病尸检报告,艾滋病合并结核病中,肺结核占 82.9%,淋巴结核占 52.6%,脾结核占 36.5%,肝结核占 25.0%,肾结核占 19.7%,其他如小肠、骨髓、脑脊髓、心脏、消化

道、生殖系统均可波及。

根据艾滋病病程早、晚期,结核病临床表现不同。艾滋病早期,结核病人常有发热、体重降低,多为肺结核,胸部 X 线片病灶多位于肺尖部,肺门淋巴结肿大,结核菌素试验可呈阳性。痰检结核菌阳性率低。当艾滋病病人进入晚期时,病人免疫力状态差,身体消瘦呈恶液质。此时并发结核病,除肺结核外,由于血液播散多并发肺外结核,胸部 X 线片病灶不典型,肺下叶浸润病变,粟粒病变,间质性病变,肺门纵膈淋巴结肿大,胸膜炎,结核菌素试验阳性率低。

临床症状可随艾滋病病人 CD_4 细胞计数不同而异。 CD_4 细胞 $>300/mm^3$ 时,肺部结核病灶呈典型表现,病灶多位于肺上叶,有或无空洞, CD_4 细胞 $<300/mm^3$ 时,结核病变呈播散型,波及二肺或其他器官。有时呈进行性原发性肺结核,肺门淋巴结肿大。 CD_4 细胞 $<200/mm^3$ 时,4% 病人发生菌血症。当病人 CD_4 细胞 $<100/mm^3$ 时,49% 的病人发生菌血症。

5 艾滋病并发结核病的预防和治疗

由于机体免疫力降低,容易使 HIV 感染者潜在的结核杆菌再繁殖,也容易再感染结核杆菌。当发现艾滋病病人再感染结核杆菌,就应当进行抗结核药物的化学预防,一旦发现艾滋病病人并发结核病,就应当尽快进行抗结核药物治疗,早期进行抗结核药物治疗效果也比较好。

5.1 预防性化疗

作者的研究和国外汇集分析均表明,结核病疫情高的地区,艾滋病病人感染结核菌后,使用异烟肼(INH)预防,活动性结核病发生的危险性可降低 40%。一年后的复发率也比较低。

首先应对艾滋病病人进行结核菌素试验,反应阳性者,说明已感染结核菌,就应当进行化学预防。化学预防的化疗方案是:①异烟肼 300mg + VitB₆ 50mg 每日一次,连续服用 12 个月。②异烟肼 300mg + VitB₆ 50mg 每日一次。利福喷汀 0.6g 每周 1~2 次,连续服用 6 个月。

服药前及服药后应注意药物的副反应，每3个月应检查肝功能，监视药物肝功能损害。

5.2 艾滋病病人并发结核病的治疗与管理

当艾滋病病人根据临床症状，痰菌检查，胸部X线检查，确诊并发肺结核或肺外结核时，应立即进行肝功能检查，准备进行抗结核药物治疗。治疗原则，用药方案与HIV阴性者相同。

5.2.1 治疗原则 现代结核病控制的重点是治愈涂片阳性的肺结核病人，防止传播。而艾滋病病人即使涂片阴性的活动性肺结核病人，亦应积极进行治疗。治疗的原则是：早期、联合、适量、规律、全程和督导。

5.2.2 治疗药物 常用抗结核药物有：异烟肼(H)、链霉素(S)、利福平(R)、利福喷汀(L)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z)、对氨基水杨酸钠(PAS)及丙硫异烟(1321TH)。

抗结核药物剂量、用量及主要不良反应见表1(摘自全国结核病防治手册)。

5.2.3 化疗方案 艾滋病合并结核病的化疗方案WHO提出的标准方案是：2HRZE/4HR、在短程督导化疗(DOTS)下用药。

5.2.4 耐多药结核病(MDR-TB)的治疗 艾滋病并发结核病的病人，常出现耐药或耐多药(至少耐H、R)。因此化疗方案的选择原则是：①应选择敏感的一线和二线抗结核药物配合应用。②根据病人对药物敏感性、毒性反应及经济承受力，按药物杀菌类和抑菌类，选择化疗方案。③为保证疗效，应坚持DOTS，每月检查痰菌情况，以便考核疗效和调

表1 抗结核药物剂量、用法及主要不良反应

药物名称	每日疗法			间歇疗法		主要不良反应
	成人(g)	成人(g)	儿童	成人(g)	成人(g)	
	体重<50kg	体重≥50kg	(mg/kg)	体重<50kg	体重≥50kg	
异烟肼	0.3	0.3	10~15	0.5	0.6	肝毒性、末梢神经炎
链霉素	0.75	0.75	20~30	0.75	0.75	听力障碍、眩晕、肾功能障碍、过敏反应
利福平	0.45	0.6	10~20	0.6	0.6	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
利福喷汀				0.6*	0.6*	同利福平
乙胺丁醇	0.75	1.0	-	1.0	1.0~1.2	视力障碍、视野缩小
对氨基水杨酸钠	8.0	8.0	150~250	10	12	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
吡嗪酰胺	1.5	1.5	30~40	2.0	2.0	肝毒性、胃肠反应、痛风样关节炎
丙硫异烟胺	0.75	1.0				胃肠反应、口感金属味

注：* 每周1~2次。

整化疗方案。④WHO在“耐药结核病处理指南”中提出一些可供选择的抗结核药物。如氨基糖苷类的链霉素、卡那霉素或丁胺卡那霉素、卷曲霉素。丙硫异烟胺、吡嗪酰胺、氧氟沙星、乙胺丁醇、对氨基水杨酸钠和环丝氨酸。

5.2.5 非结核分支杆菌的治疗 非结核分支杆菌是指除结核分支杆菌复合群和麻风分支杆菌以外的其他分支杆菌，称非结核分支杆菌(NTM)。感染非结核分支杆菌后，引起人体组织脏器病变，称非结核分支杆菌病。非结核分支杆菌病也是艾滋病常见的并发症，根据美国研究表明，HIV阳性并发NTM感染，以鸟分支杆菌复合群(MAC)比较多见，占NTM 95%，其治疗方案如下：克拉霉素(clarithromycin) 500mg, bid, 或阿奇霉素 500~600mg, qd, 加乙胺丁醇(E) 15mg/kg 再加利福布汀(RFB) 300~600mg, qd 或加阿米卡星 10mg/kg 肌注，每日一次，或环丙沙星 500mg, bid, 疗程6个月。

5.2.6 抗结核药物的副作用(详见艾滋病和结核病实用手册)。

抗结核药物使用特点是：多种药物联合、长期使用。因此，在治疗过程中可能出现不良反应或并发症，应向病人说明，以便及时发现和处理。

常见的抗结核药物副反应有：肝损害、肾损害、过敏反应、胃肠反应、视力损害、第八对脑神经损害、末梢神经炎、中枢神经损害、血液系统损害及其他。

5.2.7 世界卫生组织(WHO)提出艾滋病合并结核病(HIV/TB)的治疗安排：HIV/TB病人，CD₄细胞

$>200/\text{mm}^3$ 或淋巴细胞总数 $>1\ 200/\text{mm}^3$ 时, 应先治疗结核病, 监测 CD_4 细胞数, 完成结核病化疗疗程后, 再进行抗病毒治疗。 CD_4 细胞 $50\sim200/\text{mm}^3$ 淋巴细胞总数 $1\ 200/\text{mm}^3$ 时, 先治疗结核病, 在完成 2 个月疗程后, 再进行抗病毒治疗。 CD_4 细胞 $<50/\text{mm}^3$, 或有肺外结核时, 先治疗结核病, 待结核病情稳定后, 再开始抗病毒治疗。抗病毒治疗: ①用药方案首选 (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 依非韦伦。次选 a. (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 奈韦拉平。b. (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 阿巴卡韦。c. (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 洛匹那韦/利托那韦。②药物剂量及用法: 齐多夫定 300mg, bid; 司他夫定 30 ~ 40mg, bid; 拉米夫定 150mg, bid; 依非韦伦 600mg, qd; 阿巴卡韦 300mg, bid; 奈韦拉平 200mg, qd, 2 周后 bid; 洛匹那韦/利托那韦 400mg/100mg, bid。(注: 摘自携手 2004 年 12 月

第 6 期 27 ~ 28 页)。③抗病毒药物的副作用有: 消化系统反应、骨髓抑制、皮疹、肝毒性、周围神经损害、乳酸中毒、胰腺炎、免疫重建综合征、脂肪异常分布综合征。因此, 病人用抗病毒药物治疗时, 医生和病人都应引起足够重视 (详见艾滋病和结核病实用手册)。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国艾滋病防治联合评估报告. 2003 年 12 月 1 日
- [2] 中华人民共和国卫生部. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告. 2002 年 1 月
- [3] 卫生部疾病控制司, 卫生部医政司. 全国结核病防治工作手册. 1999
- [4] 李拯民. 结核病合并人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病的流行病学. 中华结核和呼吸杂志 2000 23(11): 654 ~ 655

文章编号: 1672-3384(2005)-05-0004-04

造血干细胞移植后抗感染治疗

【作者】 黄晓军

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R457.7 R978.1

【文献标识码】 B

感染是造血干细胞移植 (HSCT) 最常见的并发症, 也是主要致死原因之一。近年来采用全环境保护及其预防措施, 在一定程度上减少了移植后感染的发生率; 同时由于诊断技术的发展, 新型抗生素的不断推出, 以及经验性治疗的早期应用等, 显著降低了某些严重感染的病死率。然而, 由于中、大剂量免疫抑制剂的使用, 患者免疫功能缺陷, 原发血液系统恶性疾病, 大剂量化疗和 (或) 放疗的开展, 中心静脉导管和静脉高营养的普遍应用, HSCT 造血重建延迟或排斥以及并发移植植物抗宿主病 (GVHD) 等诸多因素, 使 HSCT 患者更易并发严重感染, 成为影响 HSCT 患者预后的重要因素之一。

HSCT 患者合并感染的主要特点是^[1]: ①进展迅速, 病情危重。②症状与体征不典型。③病原学检查阳性率低, 常常需要有创性检查。如体腔或组织穿刺、支气管肺泡灌洗或开胸肺活检等。④由于免疫功能极其低下, 血清学检测的阳性率极低。⑤多种病原同时存在, 形成混合感染。⑥有时发热成为诊断感染的惟一症状。

感染主要分为细菌、真菌和病毒感染, 移植过程中不同时期的感染类型不同, 移植后早期以革兰阴性杆菌、静脉导管相关感染更为常见, 而巨细胞病毒 (CMV) 感染、间质性肺炎等常见于移植 30d 后。