

武汉市 HIV/AIDS 患者 潜伏性结核感染筛查及预防效果

洪 可, 张定宇, 阮连国

[摘要] **目的** 探讨武汉市 HIV/AIDS 患者潜伏性结核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 筛查的可行性, 明确预防治疗存在的问题, 为制定适合该人群 LTBI 筛查及预防流程提供依据。**方法** 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月在武汉市 13 所 HIV/AIDS 定点治疗单位随访的 2048 例 HIV/AIDS 患者作为研究对象, 根据 2015 版 LTBI 管理指南筛查流程, 筛查 LTBI 患者并进行 6 个月异烟肼预防治疗 (isoniazid preventive therapy, IPT)。**结果** 2048 例 HIV/AIDS 患者中, 结核病症状调查发现 5.2% (107/2048) 的患者出现结核病症状, 94.8% (1941/2048) 的无结核病症状患者进行 γ -干扰素释放试验 (interferon-gamma release assay, IGRA), IGRA 阳性率为 21.4% (415/1941)。IGRA 阳性者胸片筛查发现, 98.1% (407/415) 的患者胸片无结核感染表现, 诊断为 LTBI, 约占筛查总人数的 19.9% (407/2048)。86.2% (351/407) 的 LTBI 患者接受 IPT, 其中 90.0% (316/351) 的患者完成了 6 个月 IPT, 随访至 12 个月后, 发现 IPT 组有 1.7% (6/351) 进展为活动性结核病 (active tuberculosis, ATB), 非 IPT 组有 8.9% (5/56) 进展为 ATB, 2 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=8.170$, $P=0.004$)。**结论** 在武汉市 HIV/AIDS 患者中, LTBI 发生率约为 19.9%, IPT 可以降低 HIV/AIDS 患者 LTBI 进展为 ATB 的风险, 且不良反应少, 但接受 IPT 比例和治疗完成率偏低, 须建立督导机制, 以提高 IPT 的接受率和完成率。

[关键词] HIV/AIDS; 潜伏性结核感染; γ -干扰素释放试验; 异烟肼预防治疗; 活动性结核病; 武汉市

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)05-0422-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.05.008

Screening and prevention effect of latent tuberculosis infection in HIV/AIDS patients in Wuhan

HONG Ke, ZHANG Ding-yu*, RUAN Lian-guo

AIDS Department, Wuhan Jinyintan Hospital, 430061, China

*Corresponding author, E-mail: 386086802@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility of latent tuberculosis infection (LTBI) screening and clarify the existing problems in prevention and treatment of HIV/AIDS patients in Wuhan, to provide the basis for formulating LTBI screening and prevention process applicable for such patients. **Methods** A total of 2048 HIV/AIDS patients who were followed up in 13 HIV/AIDS designated treatment units in Wuhan from January 2016 to December 2018 were selected as research subjects. According to the screening process of WHO Guidelines on Management of Latent Tuberculosis Infection (2015 edition), the LTBI patients were screened and treated with isoniazid preventive therapy (IPT) for 6 months. **Results** In 2048 HIV/AIDS patients, 5.2% (107/2048) of patients were found to have symptoms of tuberculosis by the tuberculosis symptom survey. The remaining 94.8% (1941/2048) of patients without tuberculosis symptoms were subject to interferon gamma release assay (IGRA), and IGRA positive rate was 21.4% (415/1941). In the IGRA positive patients screened by chest X-ray, 98.1% (407/415) of patients had no tuberculosis infection manifestation and were diagnosed as LTBI, and the LTBI patients accounted for 19.9% (407/2048) of the total number of screened patients. 86.2% (351/407) of LTBI patients received IPT, of which 90.0% (316/351) completed IPT for 6 months. At the follow-up of the 12th month, 1.7% (6/351) in the IPT group and 8.9% (5/56) in the non-IPT group progressed to active tuberculosis, and the difference between 2 groups was statistically significant ($\chi^2=8.170$, $P=0.004$). **Conclusions** The prevalence of LTBI among HIV/AIDS patients in Wuhan is about 19.9%. IPT can reduce the risk of HIV/AIDS patients merging LTBI into active tuberculosis, with less adverse reactions. However, the acceptance rate and completion rate of IPT are relatively low. It is necessary to establish a supervision mechanism to improve the acceptance rate and completion rate of IPT.

[Key words] HIV/AIDS; latent tuberculosis infection; interferon-gamma release assay; isoniazid preventive therapy; active tuberculosis; Wuhan

中国 AIDS 疫情严峻, 截至 2018 年 8 月 31 日, 全国共报告现存活 HIV/AIDS 患者 841 478 例, 其中 HIV 感染者 493 255 例^[2], 而结核病是 HIV/AIDS 患者最常见的机会性感染和主要死亡原因^[3]。潜伏性结核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI)

是指结核分枝杆菌感染人体后, 其抗原刺激产生的持续免疫应答, 但尚无临床活动性结核病 (active tuberculosis, ATB) 的证据^[4]。LTBI 发展为 ATB 的概率约为 5% ~ 15%^[5]。研究发现, HIV/AIDS 患者是 LTBI 的高风险人群, 使用异烟肼进行 6 ~ 9 个月的预防治疗, 可降低 32% ~ 64% 患肺结核的风险^[6-7]。目前武汉市尚未推广 HIV/AIDS 的 LTBI 筛查和预防治疗, 为了解武汉市 HIV/AIDS 人群 LTBI 发生率, 探索筛查过程存在的问题和异烟肼

[基金项目] 武汉市公共卫生及卫生政策项目 (WG16C10)

[作者单位] 430061, 武汉市金银潭医院艾滋病科 (洪可、张定宇、阮连国)

[通信作者] 张定宇, E-mail: 38086802@163.com

预防治疗(isoniazid preventive therapy, IPT)的效果,本研究对武汉地区的相关人群进行了调查,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月期间,在武汉市金银潭医院、武汉大学中南医院、武汉市第三医院、武汉市第五医院、武汉第八医院、武汉市第九医院、武汉第十一医院、武汉市东西湖人民医院、武汉市汉南区人民医院、武汉市蔡甸区人民医院、武汉市江夏区人民医院、武汉市皮肤病防治院、武汉市黄陂区人民医院随访的 2048 例 HIV/AIDS 患者作为研究对象。

纳入标准:①在武汉市 HIV/AIDS 各定点治疗单位随访的 HIV/AIDS 患者;②年龄≥18 岁;③既往无结核病病史的患者;④同意进行 LTBI 筛查并签署知情同意书的患者。

排除标准:①有严重心肝肾等器质性疾病者;②对结核菌素过敏者;③无自主行为能力者;④不能按照研究要求完成随访者。

1.2 方法

1.2.1 LTBI 筛查方法 按照 2015 版 LTBI 管理指南筛查流程^[1],对纳入研究的 HIV/AIDS 患者进行 LTBI 的筛查,如图 1。

1.2.2 结核病症状调查 参照 WHO 发布的第四版结核病治疗指南中提出的结核病症状^[8],因“体质量下降”和“疲劳”为 HIV/AIDS 和 ATB 患者的共有症状,删除此 2 项,调整后结核病症状调查表调查项目如下:①咳嗽≥2 周;②咯血;③胸痛;④气短;⑤盗汗;⑥食欲下降;⑦乏力;⑧发热。

如出现以上症状 2 项者,由结核病专家组进行会诊,鉴别是否为 ATB。若无症状者,则进行下一步筛查。

1.2.3 γ-干扰素释放试验 无结核病症状的 HIV/AIDS 患者将进行 γ-干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRA),其检测方法为酶联免疫吸附法,试剂盒为武汉海吉力生物科技有限公司提供的结核分枝杆菌异性细胞免疫反应检测试剂盒。

1.2.4 胸片筛查和诊断 LTBI IGRA 阳性的 HIV/AIDS 患者,进行胸片筛查,胸片若提示有感染病变,则由结核病专家组会诊,讨论是否为 ATB 或者其他疾病,若胸片正常,则诊断为 LTBI。

1.2.5 预防治疗和随访 LTBI 患者按照是否接受 IPT 分为 IPT 组和非 IPT 组, IPT 组签署知情同意后给予 IPT, 0.3 g/d, 疗程为 6 个月, 每 3 个月随访 1 次, IPT 完成后继续随访 6 个月, 非 IPT 组每 3 个月随访 1 次, 共随访 12 月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验。计数资料以 % (例) 表示, 2 组间比较采用四格表或 $R \times C \chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 本研究共入组 2048 例 HIV/AIDS 患者,年龄以≤34 岁为主,占 57.2%,男性居多,占 96.0%,平均体质量为 (64.2±10.0) kg,见表 1。

2.2 LTBI 筛查

2.2.1 结核病症状调查和 IGRA 结核病症状调查发现,约 5.2% (107/2048) 的患者出现结核病

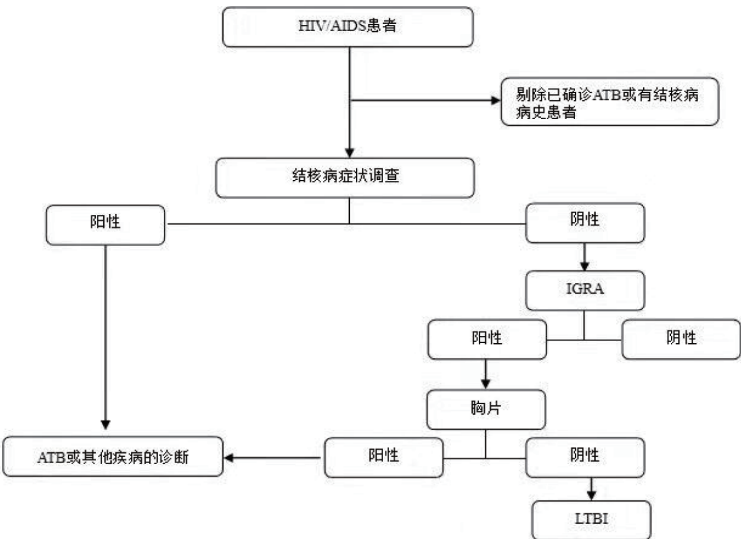


图 1 HIV/AIDS 患者 LTBI 筛查流程图^[1]
Figure 1 Screening flow chart of LTBI in HIV/AIDS patients^[1]

症状,经结核专家组会诊后 50 例诊断为 ATB; 94.8% (1941/2048) 无结核病症状者进行 IGRA, 其中 IGRA 阳性率为 21.4% (415/1941), 阴性率为 78.6% (1526/1941)。按照不同 CD4⁺T 淋巴细胞水平,将无结核病症状者分为 4 组,其中 CD4⁺T 淋巴细胞 ≤ 200 个/ μl 组占 5.5% (107/1941), CD4⁺T 淋巴细胞平均值为 (137.1 $\pm$ 62.7) 个/ μl ; 200 个/ μl < CD4⁺T 淋巴细胞计数 ≤ 350 个/ μl 组占 15.8% (307/1941), CD4⁺T 淋巴细胞平均值为 (297.9 $\pm$ 42.7) 个/ μl ; 350 个/ μl < CD4⁺T 淋巴细胞 ≤ 500 个/ μl 组占 23.7% (460/1941), CD4⁺T 淋巴细胞平均值为 (437.3 $\pm$ 45.8) 个/ μl ; CD4⁺T 淋巴细胞 > 500 个/ μl 占 55.0% (1067/1941), CD4⁺T 淋巴细胞计数平均值为 (683.3 $\pm$ 178.5) 个/ μl 。4 组的 IGRA 阳性率分别为 14.0% (15/107)、17.9% (55/307)、22.2% (102/460) 和 22.8% (243/1067), 4 组间比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 2048 例 HIV/AIDS 患者的人口学特征
Table 1 Demographic characteristics of 2048 HIV/AIDS patients

项目	例数	构成比 (%)
年龄 (岁)		
≤ 34	1172	57.2
35 ~ 49	573	28.0
≥ 50	303	14.8
性别		
男	1966	96.0
女	82	4.0
居住环境		
干燥清洁	2036	99.4
潮湿拥挤	12	0.6

表 2 不同 CD4⁺T 淋巴细胞水平的 IGRA 结果比较
Table 2 Comparison of IGRA results at different CD4⁺T lymphocyte count levels

CD4 ⁺ T 淋巴细胞 (个/ μl)	IGRA	
	阴性率 [% (例)]	阳性率 [% (例)]
≤ 200	86.0(92/107)	14.0(15/107)
> 200 且 ≤ 350	82.1(252/307)	17.9(55/307)
> 350 且 ≤ 500	77.8(358/460)	22.2(102/460)
> 500	77.2(824/1067)	22.8(243/1067)
合计	78.6(1526/1941)	21.4(415/1941)

注: R $\times$ C χ^2 检验 $\chi^2=7.048$, $P=0.070$

2.2.2 胸片筛查和 LTBI 筛查结果 对 IGRA 阳性者胸片筛查发现, 98.1% (407/415) 的患者未见结核感染表现, 诊断为 LTBI, 1.9% (8/415) 的患者胸片提示 ATB 表现。LTBI 患者约占总筛查人数的 19.9% (407/2048), ATB 患者占 2.8% (58/2048), 其他疾病的患者占 3.4% (69/2048), 单纯 HIV/AIDS 患者占 73.9% (1514/2048)。

2.3 预防和随访 在 407 例 LTBI 患者中, 86.2%

(351/407) 的患者接受了 IPT, 其中 90.0% (316/351) 的患者完成 IPT 和 12 个月随访, 失访和退出的患者占 10.0% (35/351)。完成 12 个月随访后, IPT 组有 1.7% (6/351) 进展为 ATB, 非 IPT 组有 8.9% (5/56) 进展为 ATB, 2 组比较差异具有统计学意义 ($\chi^2=8.170$, $P=0.004$)。

2.4 不良反应 本研究不良反应发生率为 3.7% (13/351), 其中肝功能异常 (退出 1 例) 占 1.4% (5/351)、消化道反应 (退出 3 例) 占 1.7% (6/351)、四肢末梢麻木 (退出 2 例) 占 0.6% (2/351)。

3 讨论

结核病是 HIV/AIDS 的重要机会感染之一, 2017 年全球约 920 000 例 HIV/AIDS 患者中因结核病死亡人数约 30 万人^[9]。多项研究表明结核病预防治疗可以降低 HIV/AIDS 患者 LTBI 进展为 ATB 的发生率和病死率^[10-11], 因此 WHO 将 HIV/AIDS 患者作为结核筛查的高风险人群, 同时也将预防治疗作为终结结核病的重要策略之一^[8], 其中《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[12] 积极推荐 LTBI 预防治疗。本研究拟在既往研究基础上, 探讨武汉市 HIV/AIDS 患者 LTBI 筛查的可行性及预防治疗存在的问题。

本研究纳入 2048 例 HIV/AIDS 患者, 通过结核病症状调查、IGRA 试验、影像学检查 3 个步骤展开 LTBI 筛查。第一步结核病症状调查中, 筛除 5.2% 有结核病症状的患者, 对其余 94.8% 无结核病症状患者进行 IGRA, 结果显示 IGRA 阳性率为 21.4%。我国学者陈仁芳和蓝如束等^[13-14] 研究发现, HIV 感染者 IGRA 阳性率为 17.6% ~ 23.3%, 与本研究结果相符。第二步 IGRA 筛查中, 本研究发现 IGRA 受 CD4⁺T 淋巴细胞水平影响较小或无影响, 不同 CD4⁺T 淋巴细胞水平组间差异无统计学意义。但 WHO 和 Adams 等^[15-16] 认为 CD4⁺T 淋巴细胞水平影响 IGRA 和结核菌素试验 (tuberculin skin test, TST) 结果, 在检测人群 LTBI 方面, 两者均作为筛查推荐的方法, 但因为 TST 需 72 h 后才能判读结果, 便利性不如 IGRA, 所以 IGRA 筛查的患者依从性更高。Klautau 等^[17] 将 IGRA 替代 TST 后, 患者执行筛查的依从性从 28% 提高到 37%。胸片筛查中, 98.1% 的患者未见结核感染表现, 诊断为 LTBI, 占总筛查人数的 19.9%, 其余 1.9% 的患者肺部符合结核感染表现, 并经专家组诊断为 ATB。

本研究中, 86.2% (351/407) 的 LTBI 患者接受 IPT, 王倪等^[18] 的研究中 IPT 接受率可达

95% ~ 100%。王倪和 Adams 等^[18-19]以督导方式推广 IPT, 其完成率可达 89.4% ~ 98.3%, 而本研究完成 IPT 的比例为 90.0%, 完成率偏低的原因可能是每 3 月督导 1 次, 次数偏少。在完成 12 个月随访后, 发现 IPT 组较非 IPT 组进展为 ATB 的比率低, 表明 IPT 有效, Stagg 等^[20]通过对 50 余篇文章进行荟萃分析进一步确认 IPT 的有效性。本研究发现, IPT 组中 3.7% 患者出现不良反应, 与 Sterling 等^[21]开展的 IPT 研究结果相一致, 说明安全性较好。

此外, 本研究纳入武汉市 HIV/AIDS 患者数量偏少, 不能完全代表武汉市该类人群 LTBI 的情况, IPT 时未采取随机分组且研究仅观察 12 个月, 随访时间短, 需更长的时间观察 IPT 的预防效果。

综上所述, 武汉市 HIV/AIDS 患者开展 LTBI 筛查是可行的, 同时 IGRA 是 LTBI 较好的筛查方法, IPT 可以降低 HIV/AIDS 患者 LTBI 进展为 ATB 的风险, 且不良反应少。但接受 IPT 比例和治疗完成率偏低, 须建立督导机制, 以提高 IPT 的接受率和完成率, 为武汉市 HIV/AIDS 患者开展 LTBI 筛查和预防治疗提供依据。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [EB/OL]. [2020-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973515/>.
- [2] 中国疾病预防控制中心, 性病艾滋病预防中心, 性病控制中心. 2018 年 8 月全国艾滋病性病疫情 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(10):965. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.10.01.
- [3] 郑志刚, 耿文奎, 陆珍珍, 等. 艾滋病病毒与结核分枝杆菌双重感染对死亡的影响 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(10):1362-1367.
- [4] Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence [J]. Am J Epidemiol, 1974, 99(2):131-138.
- [5] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. N Engl J Med, 2015, 372(22):2127-2135.
- [6] Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(1):CD000171. DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.
- [7] Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus [J]. N Engl J Med, 1997, 337(12):801-808.
- [8] World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines fourth edition [M/OL]. [2019-05-12]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf?sequence=1.
- [9] World Health Organization. Guidelines on tuberculosis infection prevention and control [M/OL]. [2019-05-12]. <https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines>.
- [10] 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. DOI: 10.7448/IAS.19.1.20714
- [11] Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa [J]. N Engl J Med, 2015, 373(9):808-822.
- [12] 中华医学会感染病学分会, 艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(6):481-499, 504.
- [13] 陈仁芳, 杨琦恩, 陆宇红, 等. T-SPOT.TB 在艾滋病合并结核感染诊断中的应用 [J]. 江苏医药, 2014, 40(5):532-534.
- [14] 蓝如束, 黄莉雯, 叶婧, 等. 探讨 γ -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.
- [15] World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis casefinding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings [M/OL]. [2019-05-12]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf?sequence=1.
- [16] Adams JW, Howe CJ, Andrews AC, et al. Tuberculosis screening among HIV-infected patients: tuberculin skin test vs. interferon-gamma release assay [J]. AIDS Care, 2017, 29(12):1504-1509.
- [17] Klautau GB, da Mota NVF, Salles MJC, et al. Interferon- γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):585. DOI: 10.1186/s12879-018-3508-8.
- [18] 王倪, 刘二勇, 马艳, 等. HIV 感染者抗结核预防治疗试点实施及效果分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(10):986-989.
- [19] Adams LV, Mahlalela N, Talbot EA, et al. High completion rates of isoniazid preventive therapy among persons living with HIV in Swaziland [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(10):1127-1132.
- [20] Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2014, 161(6):419-428.
- [21] Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection [J]. N Engl J Med, 2011, 365(23):2155-2166.

(2020-05-08 收稿 2021-08-31 修回)

(本文编辑 揣征然)