

血液结核分枝杆菌液体培养在 HIV 感染者结核筛查中的应用评价

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

【摘要】 目的 评价血液结核分枝杆菌液体培养对 HIV 感染者活动性结核病的诊断价值。**方法** 2006 年 8 月至 2008 年 7 月,对广西省 4 个诊疗机构中 HIV 感染者进行包括临床、胸片、痰涂片、痰快速结核分枝杆菌培养和血液快速结核分枝杆菌培养在内的综合筛查以诊断活动性结核。分析结核分枝杆菌血培养在 HIV 感染者中的总体阳性率和在不同 CD4 水平患者中的阳性率,总结血培养阳性的结核患者的临床特点,探讨血培养对结核的诊断价值。**结果** 602 例 HIV 感染者在结核筛查时进行了血液结核分枝杆菌培养,7 例检出结核分枝杆菌血症,血结核分枝杆菌培养在 HIV 感染者中的总体阳性率为 1.2%。在 CD4 计数 $< 200/\mu\text{l}$ 、 $< 100/\mu\text{l}$ 和 $< 50/\mu\text{l}$ 患者组中,血培养阳性率分别为 1.4%、1.8% 和 2.4%,逐渐增高。共诊断活动性结核 133 例,其中结核分枝杆菌血症的阳性率为 5.3%。血培养阳性的结核患者中位 CD4 仅为 $17/\mu\text{l}$,均有明确的肺部影像学改变,2 例有粟粒样表现,6 例同时行痰结核分枝杆菌培养,其中 5 例(83%)阳性,5 例患者伴有明确的肺外结核。与无结核分枝杆菌血症的结核/HIV 合并感染者相比,有结核分枝杆菌血症的患者 BMI 和 CD4 计数较低,盗汗症状更常见。**结论** 血液快速结核分枝杆菌培养在广西 HIV 感染者中的阳性率总体较低,但随着患者免疫缺陷的加重,阳性率逐渐增高。本研究中有结核分枝杆菌血症的 HIV 感染者均有明显肺部病变,且痰培养的阳性率高,提示结核分枝杆菌血培养对提高 HIV 感染者中结核的诊断率作用可能有限。

【关键词】 结核病;人类获得性免疫缺陷病毒;诊断试验;结核分枝杆菌培养

Evaluation of blood liquid culture on screening active tuberculosis among patients with HIV infection ZHANG Yao, YU Lan, TANG Zhi-rong, LIU Wei, HUANG Shao-biao, ZHOU Ping, MENG Zhi-hao, WANG Li-ming, ZHAO Yan, ZHANG Fu-jie. Division of Treatment and Care, National Center of AIDS/STD,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.04.006

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);广西疾病预防控制中心(唐志荣、刘伟);广西南宁第四人民医院艾滋病科(黄绍标);广西柳州疾病预防控制中心(周平);广西龙潭医院艾滋病科(蒙志好);美国疾病预防控制中心 GAP 项目办公室(王黎明)

通讯作者:张福杰,Email:treatment@chinaaids.cn

Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the value of blood liquid culture for tuberculosis (TB) screening and diagnosis among HIV infected persons. **Methods** From August 2006 to July 2008, patients who attended four HIV clinics in Guangxi were screened for tuberculosis through a TB symptom questionnaire, chest radiography, sputum smear and liquid culture of sputum and blood. The prevalence of TB blood culture among all patients tested and patients of different CD4 strata were calculated. The clinical characteristics of patients with positive blood culture were summarized and compared with patients with negative blood culture. **Results** Total of 602 patients had blood tuberculosis culture during TB screening. *Mycobacterium tuberculosis bacteremia* was detected in 7 cases, with an overall positive rate of 1.2%. In patients with CD4 count $< 200/\mu\text{l}$, $< 100/\mu\text{l}$ and $< 50/\mu\text{l}$, the positive rates of blood culture rate was 1.4%, 1.8% and 2.4%, respectively, increasing as patients' immune functions declining. Total of 133 patients were diagnosed as active TB, with 5.3% occurred positive blood culture. For patients with positive blood culture, the median CD4 was $17/\mu\text{l}$ (8-32/ μl), all with pulmonary involvement indicated by CXR, while only 2 had millitary pattern, 5 with extrapulmonary involvement. Six patients with positive blood culture had sputum culture on screening, 5 of which were positive (83%). Compared with negative blood culture, patients with TB bacteremia had lower body mass index, lower peripheral blood CD4 count, higher rate of night sweats. **Conclusions** The overall positive rate of rapid TB blood culture among HIV infected patients in Guangxi was low, while increasing as patients' immunodeficiency getting worse. However, our study suggested that adding blood culture leads limited improvement in TB diagnosis among HIV infected patients.

【Key words】 Tuberculosis; Human immunodeficiency virus; Diagnostic tests; *Mycobacterium tuberculosis* culture

我国是结核病高负担国家之一,全国流行病学调查结果显示我国的活动性肺结核患者约 500 万,44% 的人群存在潜伏性结核感染^[1]。另一方面,HIV 逐渐由高危人群向普通人群播散,感染率持续增加^[2]。我国 HIV 感染者中结核是最常见的机会性感染之一,虽然成功地抗 HIV 治疗使患者的病死率显著减低^[3],合并结核病依然为我国 HIV 感染者造成严重的疾病负担^[1]。筛查和诊断结核在改善我国 HIV 感染者临床预后中的作用不容忽视。

各国在 HIV 感染者中进行筛查诊断结核病的指南并不统一。世界卫生组织推荐对 HIV 感染者行常见结核症状的问卷调查,有相关症状的患者进行痰涂片和胸片检查^[4]。而发达国家如美国,建议对所有有结核可疑症状的 HIV 感染者

进行痰涂片、痰培养和胸片检查^[5]。考虑到结核的高流行情况,我国指南推荐对 HIV 感染者每年进行常规的痰涂片和胸片检查^[6]。目前最优的方案尚未确定,同时针对痰液以外其他标本的结核分枝杆菌检测在 HIV 感染者中应用价值方面的系统研究为数甚少。

HIV 感染者中结核病表现不典型,播散性结核常见,诊断困难^[5]。病例报道研究显示在怀疑为结核病的 HIV 感染者中血培养的阳性率可达 20%,HIV 感染者中的阳性率显著高于非 HIV 感染人群^[7-9]。然而,这些研究所涉及的病例通常为住院患者或病情较重的患者,相关的选择性偏倚影响了对其结果可推广性的评估。血标本的结核液体培养在我国 HIV 感染者,尤其是 CD4 计数较低和有严重免疫功能减低的患者中的诊断价值目前尚无系统的研究报告。本研究目的是通过分析在广西 HIV 诊疗机构中结核筛查数据以评估血培养对我国 HIV 感染者结核诊断的价值。

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的 4 家 HIV 定点诊疗机构中就诊的 HIV 感染者。入选条件:HIV 确认试验(Western blot 免疫印迹法)阳性,年龄 ≥ 15 岁,自愿参与结核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⁺ T 淋巴细胞计数检测和结核症状问卷调查,包括是否出现咳嗽及咳痰 > 2 周、痰中带血、发热、盗汗、体重明显下降、乏力或呼吸困难、外周淋巴结肿大等症状和体征,以及症状持续时间。对于所有 CD4 $\leq 350/\mu\text{l}$ 的 HIV 感染者及 CD4 $> 350/\mu\text{l}$ 并伴有可疑结核症状的患者进行进一步结核筛查,包括胸部 X 线平片,留取及时、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 液体快速培养检测,同时采血 5~10 ml 进行结核分枝杆菌快速培养。培养获得的分枝杆菌以金免疫层析法区分结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌。

三、诊断标准

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。细菌学诊断肺结核:至少 2 份痰标本抗酸杆菌涂片检查阳性,或者一份涂片阳性同时胸部 X 线平片符合结核病表现或痰培养阳性。临床诊断肺结核:痰涂片或痰培养阴性或无痰,但胸部 X 线平片符合结核病表现,同时具有 PPD、可疑结核症状之一阳性。经诊断性治疗和(或)随访观察排除其他肺部疾病。肺外结核:组织病理检查或结核细菌学检查阳性为确诊病例,无病理学及细菌学检查阳性结果的临床诊断病例,依据脏器受损的局部症状及全身结核中毒症状,相应辅助检查结果和诊断性治疗疗效做出综合诊断。

四、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 水平人群中结核分枝杆菌血培养的阳性率。使用 Fisher 精确检验和秩和检验比较发生活动性结核病的 HIV 感染者中合并与不合并结核分枝杆菌菌血症的两组患者的人口学和临床特点。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

2006 年 8 月至 2008 年 7 月在研究机构中接受 TB 筛查的 HIV/AIDS 患者共 2141 例,其中 602 例 HIV 感染者同意进行血液结核分枝杆菌培养,并可以进行分析。602 例患者的中位年龄为 35(20~72)岁,69% 为男性,中位 CD4 细胞计数为 $73/\mu\text{l}$ (1~703/ μl),HIV 传播途径以性传播为主占 66%,吸毒人群占 15%。与未接受血培养的患者相比,行血培养的患者在年龄、性别,传播途径等人口学特点以及 CD4 计数方面无统计学差异。共诊断活动性结核病 133 例,结核病总患病率为 22.1%,其中仅肺结核 70 例(53%),肺外结核 32 例(24%),肺结核合并肺外结核 31 例(23%)。肺外结核中淋巴结结核占 55%,胸膜结核占 15%。

二、血培养阳性结核的患病率

共检出结核菌血症 7 例,血结核分枝杆菌培养在 HIV 感染者中的总体阳性率为 1.2%(7/602)。在 CD4 计数 $< 200/\mu\text{l}$ 、 $< 100/\mu\text{l}$ 和 $< 50/\mu\text{l}$ 患者组中,血培养阳性率分别为 1.4%(6/429)、1.8%(6/333)和 2.4%(6/250),逐渐增高(1 例血培养阳性患者因无 CD4 细胞计数未包含于 CD4 分组计算中)。在活动性结核患者中,结核分枝杆菌菌血症的阳性率为 5.3%。此外,另有 5 例患者血培养提示为非结核分枝杆菌,总体阳性率为 0.8%(5/602)。

三、血培养阳性结核的临床特点

表 1 总结了结核血培养阳性患者的人口学和临床特点。患者年龄为 31~47 岁、86% 为男性,中位 CD4 计数仅为 $14/\mu\text{l}$ (8~32)。血培养阳性的患者均有明确的肺部影像学改变,但仅 2 例提示粟粒性肺结核,其他影像学表现包括累及上肺/下肺的浸润灶、胸腔积液和肺纹理增粗。6 例患者同时进行了痰结核分枝杆菌培养检查,其中 5 例阳性(83%),1 例痰培养阴性的患者也在淋巴结穿刺物中找到抗酸杆菌。未行痰培养的 1 例患者有胸膜炎表现。结核分枝杆菌菌血症患者中,5 例(71%)患者有明确的肺外结核病。与无菌血症的结核/HIV 合并感染者相比,有结核分枝杆菌菌血症的患者 BMI 和 CD4 计数较低($P \leq 0.05$),盗汗症状更常见($P = 0.07$)(表 2)。

表 1 血培养阳性患者的人口学信息和临床表现

患者	性别	年龄 (岁)	CD4 计数 (个/ μ l)	症状	痰涂片	痰培养	胸片表现	肺外受累脏器
1	男	31	8	咳嗽咳痰、发热、盗汗、乏力	阴性	阳性	粟粒样表现	无
2	男	29	13	体重下降	阳性	阳性	粟粒样表现	心包
3	男	28	23	发热、盗汗、体重下降	-	-	胸腔积液	胸膜
4	男	28	-	咳嗽咳痰、盗汗、体重下降、乏力	阳性	阳性	双肺下叶浸润灶	无
5	男	40	11	发热、体重下降	阳性	阳性	左肺下叶肺浸润灶	肠道
6	女	32	20	咳嗽咳痰、发热、盗汗、体重下降	阴性	阴性	右肺上叶浸润灶、双肺纹理增粗	淋巴结
7	男	47	15	发热	阳性	阳性	右肺上叶浸润灶	肠道

表 2 血培养阳性与血培养阴性结核患者的比较

	年龄中位数(岁)	男性 [例(%)]	体重指数中位数	CD4 计数中位数(个/ μ l)
血培养阴性($n = 126$)	34	99/123(80.5)	18.2	30
血培养阳性($n = 7$)	31	6/7(85.7)	16.7	14
P	0.33	1.0	0.05	0.02

	症状[例(%)]				肺外结核 [例(%)]	异常胸片 [例(%)]	抗病毒治疗 [例(%)]
	咳嗽	发热	盗汗	体重下降			
血培养阴性($n = 126$)	59/120(49.1)	70/119(58.8)	28/120(23.3)	69/120(57.5)	54/121(44.6)	104/122(85.2)	87/123(70.7)
血培养阳性($n = 7$)	3/7(42.7)	5/7(71.4)	4/7(57.1)	5/7(83.3)	5/7(71.4)	7/7(100)	3/7(42.8)
P	1.0	0.70	0.07	0.40	0.24	0.59	0.20

讨 论

研究通过在 HIV 感染者中较大样本量的横断面结核筛查,首次评估了我国 HIV 感染人群中血结核分枝杆菌培养对发现活动性结核的应用价值,并总结了合并结核菌血症的 HIV 感染者的临床特点。我国 HIV 感染者中血培养的总体阳性率较低,仅为 1.2%,但随着患者免疫功能障碍的加重,阳性率呈现逐渐增加趋势,在 $CD4 < 50/\mu$ l 的患者中达到 2.4%。

国际上有关 HIV 感染者中血培养阳性率的报告主要基于住院患者的回顾性分析且数据波动较大。坦桑尼亚的研究报道在有长期发热表现的 258 例 HIV 感染者中,15 例结核分枝杆菌血培养阳性,患病率为 5.8%^[10]。赞比亚的研究显示 11% 住院的 HIV 感染者存在结核菌血症^[11]。Hernandez 等^[12]报道对 47 例有长期结核可疑症状的哥伦比亚 HIV 感染者进行结核血培养,4 例阳性(8.5%)。然而,在美国另一项 HIV 感染者研究中,研究者总结了因出现体重下降、发热或血细胞减少进行血培养的结果,55 例中仅 2 例(3.6%)为结核分枝杆菌,13 例(23.6%)为鸟胞内分枝杆菌复合体(MAC)^[13]。这些回顾性研究虽然提示 HIV 感染者中血培养可能有较高的阳性率,但由于研究人群选择的偏倚,例如患者通常病情较重等,并不能系统的评价血培养在 HIV 感染者结核筛查的价值。

近年报道中,Monkongee 等^[14]对泰国和越南几所医疗机构中就诊的 HIV 感

染者均进行血结核快速培养,1051 例患者中 16 例为阳性,总阳性率为 2%,同时痰培养阴性的患者中仅 1 例血培养阳性,因此研究者认为血培养对增加结核诊断的价值有限。本研究中血结核分枝杆菌培养的总阳性率为 1.3%,与 Monkongee 等的报道相近,血培养阳性的患者中 83% 痰培养阳性,仅 1 例患者的血培养提供了唯一的细菌学诊断依据,支持上述研究的结论。此外,已发表的多项研究结果均提示痰培养和涂片在有结核菌血症的患者中有很高的阳性率。Peters 等^[15]在马拉维进行的研究显示发热待查的 HIV 感染者中 19% 血培养为结核分枝杆菌,但多数病例可以通过呼吸道标本的细菌学检查诊断。南非研究显示 75% 的 TB 菌血症患者痰涂片为阳性,因此研究者也认为血培养对诊断的意义有限^[8]。在印度人群的研究中,52 例怀疑结核 HIV 感染者中 13 例血培养阳性,阳性率为 25%,痰涂片阳性和痰培养阳性患者中血培养的阳性率显著高于痰涂片阴性和痰培养阴性的患者^[16],与本研究结果一致。

本研究中出现结核菌血症的患者有明显的肺部影像学异常,但仅少数出现粟粒样改变,其他研究也有相同报道。David 等^[17]研究的 12 例血结核分枝杆菌培养阳性的印度 HIV 感染者中,均有胸片改变,但粟粒样改变仅见于 1 例。Esteban 等^[18]回顾性分析了 1988 ~ 1999 年西班牙某医院的 19 例血培养阳性结核患者,其中 15 例合并 HIV 感染,多数患者有肺部表现。患者 CD4 计数均小于 50/ μ l,提示患者处于严重的免疫抑制状态,临床愈后差,需要积极的抗结核和抗病毒治疗。Bouza 等^[7]回顾总结了西班牙某医院 5 年的结核病例,81% 结核分枝杆菌血培养阳性患者合并 HIV 感染,院内病死率达 18%。

本研究中 5 例血分枝杆菌培养阳性的患者为非结核分枝杆菌,占全部分枝杆菌菌血症病例的 42%,推测为 MAC 的可能性较大。该结果提示,临床上分枝杆菌血培养阳性后应进行进一步的菌种鉴定以指导治疗。Coitinho 等^[19]报道在 HIV 感染者血分枝杆菌培养阳性的病例中,结核分枝杆菌和 MAC 各占 50%,与本研究报道的比例相似。Varma 等^[20]报道在泰国、柬埔寨和越南 HIV 感染者中血培养分离到的分枝杆菌以结核分枝杆菌为主,占 86%,提示存在地区差异。

选择敏感、经济的结核筛查诊断方法对在我国 HIV 感染者中扩大、推广规范的结核诊治有着重要意义。虽然,以往有一定数量的回顾性研究报道 HIV 感染者中血培养阳性率可能较高,但本研究以及近期的大样本横断面研究均提示血快速结核分枝杆菌培养作为常规结核筛查的阳性率较低,对提高结核诊断率的贡献有限。多数有结核菌血症的患者为痰涂片和痰培养阳性,肺部影像学改变常见,可以通过其他更简便的检查方法进行诊断。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Wang L. Overview of the HIV/AIDS epidemic, scientific research and government responses in China. AIDS,2007,21(Suppl

8):S3-S7.

- 3 Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(7):516-524.
- 4 TB/HIV A Clinical Manual. Geneva: World Health Organization, 2004. 2011. http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241546344/en/
- 5 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.
- 6 卫生部艾滋病临床专家工作组. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007:38.
- 7 Bouza E, Diaz-Lopez MD, Moreno S, et al. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 1993, 153(4):496-500.
- 8 von Gottberg A, Sacks L, Machala S, et al. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(1):80-86.
- 9 Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, et al. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(2):290-296.
- 10 Munseri PJ, Talbot EA, Bakari M, et al. The bacteraemia of disseminated tuberculosis among HIV-infected patients with prolonged fever in Tanzania. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(9):696-701.
- 11 Waddell RD, Lishimpi K, von Reyn CF, et al. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG) among HIV-positive children and adults in Zambia. *AIDS*, 2001, 15(1):55-60.
- 12 Hernandez J, Jaramillo A, Mejia GI, et al. Assessment of mycobacteremia detection as a complementary method for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 29(11):1435-1441.
- 13 Kilby JM, Marques MB, Jaye DL, et al. The yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of HIV-infected patients for mycobacterial and fungal infections. *Am J Med*, 1998, 104(2):123-128.
- 14 Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(9):903-908.
- 15 Peters RP, Zijlstra EE, Schijffelen MJ, et al. A prospective study of bloodstream infections as cause of fever in Malawi: clinical predictors and implications for management. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(8):928-934.
- 16 Gopinath K, Kumar S, Singh S. Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27(6):423-431.
- 17 David ST, Mukundan U, Brahmadathan KN, et al. Detecting mycobacteraemia for diagnosing tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2004, 119(6):259-266.
- 18 Esteban J, de Gorgolas M, Santos-O'Connor F, et al. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(8):763-768.
- 19 Coitinho C, Brandes E, Pardinas M, et al. Disseminated mycobacterial infections in patients with HIV/AIDS. Evaluation of blood cultures. *Rev Argent Microbiol*, 2005, 37(4):196-198.
- 20 Varma JK, McCarthy KD, Tasaneeyapan T, et al. Bloodstream infections among HIV-infected outpatients, Southeast Asia. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(10):1569-1575.

(收稿日期:2011-07-02)

(本文编辑:孙荣华)

张晓, 于兰, 唐志荣, 等. 血液结核分枝杆菌液体培养在 HIV 感染者结核筛查中的应用评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(4):430-436.