

· 临床论著 ·

311 例艾滋病相关慢性腹泻的临床研究

周玉玲 王玉光 李坪 刘景院 王慧珠

【摘要】 目的 了解艾滋病(AIDS)患者相关慢性腹泻的临床特点。**方法** 收集 2009 年 11 月至 2011 年 2 月全国范围内艾滋病相关慢性腹泻患者 311 例,采用腹泻评分量表对患者进行面谈调查,并行粪便检查和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数检测。**结果** 入组患者中检出真菌者 121 例(38.9%),检出隐孢子虫者 32 例(10.3%),抗酸染色(+)者 6 例(1.9%)。艰难梭状芽孢杆菌检测(+)者 4 例(1.3%),空肠弯曲菌(+)者 2 例(0.6%)。沙门菌培养(+)者 1 例(0.3%)。入组患者的真菌检出率各地区之间差异具有统计学意义($\chi^2 = 14.317, P < 0.05$)。隐孢子虫感染率各地区间差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.9484, P < 0.05$),农村和城市感染率分别为 15.0% (25/167) 和 4.9% (7/144),两组比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.5605, P < 0.05$)。患者腹泻程度和大便形状均与 CD4⁺ T 细胞计数密切相关。**结论** 我国艾滋病相关慢性腹泻患者感染病原学有一定地域和人群特点,且与 CD4⁺ T 计数有着密切关系。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;腹泻,慢性;临床特点

Clinical study on 311 patients with AIDS related chronic diarrhea ZHOU Yu-ling, WANG Yu-guang, LI Ping, LIU Jing-yuan, WANG Hui-zhu. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: WANG Yu-guang, Email: wygzhyiaids@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of AIDS related chronic diarrhea in China. **Methods** Total of 311 patients with AIDS related chronic diarrhea were studied from November 2009 to February 2011. All patients were interviewed by a standardized questionnaire. Stool samples were examined for pathogens. CD4⁺ T cell count was performed by flow cytometry. **Results** There were 121 (38.9%) patients had fungi, 32 (10.3%) patients had *Cryptosporidium*, 2 (0.6%) patients had *Campylobacter jejuni*. There were 6 (1.9%) patients with acid-fast staining positive, 4 (1.3%) had *Clostridium difficile*. The overall infection of fungi in the difference of direction were significantly different ($\chi^2 = 14.317, P < 0.05$). The infection rate of *Cryptosporidium* in the urban areas 4.9% (7/144) while in the countryside was 15.0% (25/167) and which had significant statistic difference ($\chi^2 = 8.5605, P < 0.05$). The stool form and stool frequency were associated with CD4⁺ T cell count. **Conclusions** Pathogens of AIDS related chronic diarrhea had differences among different areas and patients. Chronic diarrhea correlate closely with CD4⁺ T cell count.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Diarrhea, chronic; Clinical characteristic

慢性腹泻是艾滋病(AIDS)患者常见和严重的并发症,艾滋病腹泻的发生率为 30% ~ 70%,在艾滋病期,尤其是 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 $< 50/\mu\text{l}$ 的病例,腹泻的年发病率为 49%,患病 3 年后年腹泻的发病率约为 96%^[1]。慢性腹泻严重影响艾滋病患者的生活质量和生存时间,同时也相应增加了医疗费用,显著降低患者的劳动能力,是倍受关注的 AIDS 相关疾病。AIDS 相关慢性腹泻的病因在不同国家

和地区有较大差异,发展中国家以各种机会性感染多见,而欧美发达国家则以病原体阴性的慢性腹泻更为常见。我国艾滋病患者所处地区的经济、社会、医疗及自然条件有很大差异,引起慢性腹泻的病因不尽相同。本研究对我国 6 个省市共 311 例 AIDS 相关慢性腹泻病例进行研究,旨在阐明我国 AIDS 相关慢性腹泻的病因、临床特征及免疫状态,为艾滋病相关疾病的防治提供一定依据。

资料与方法

一、研究对象

选择 2009 年 11 月至 2011 年 2 月住院或者门诊就诊的艾滋病相关慢性腹泻患者 311 例为研究对

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.03.004

基金项目:国家科技重大专项课题(No. 2008ZX10005-003, No. 2009ZX-10005-104)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院

通讯作者:王玉光,Email:wygzhyiaids@126.com

象,患者来自于首都医科大学附属北京地坛医院、首都医科大学附属北京佑安医院、河南省上蔡县中医院、河南商丘市中医院、广州市第八人民医院、云南省第三中医院、新疆乌鲁木齐北郊医院等。所有病例均符合2005年中华医学会感染病学分会制定的《艾滋病诊疗指南》的诊断标准^[2];参照《内科学》中慢性腹泻相关概念^[3],慢性腹泻的诊断标准为:腹泻次数>3次/d、持续时间>1个月,粪便量增加(>200 mg/d)、粪质稀薄(含水量>85%)。受试者均自愿参加本研究,并签署了知情同意书。

二、研究方法

1. 临床研究:采用腹泻评分量表对患者进行面谈调查^[4],由医生完成量表的填写。调查内容包括年龄、性别、民族、职业和生活地区等资料,艾滋病相关流行病学资料和治疗情况,腹泻的症状、体征及治疗情况等。

2. 实验室检查:(1)粪便检查:每例患者每日留取大便标本1次、连续3 d,进行便常规、便培养和便涂片特殊染色进行原虫检测。(2)免疫状况评价:检查外周血常规和CD4⁺ T淋巴细胞计数(cell/ μ l)。

三、统计学处理

采用SAS 9.2软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数和发生率进行卡方或Fisher检验,有序分类变量的组间比较采用Wilcoxon和Kruskal-Wallis检验;I类误差为0.05,双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、艾滋病合并慢性腹泻患者的流行病学特征

共入组311例患者,其中男性180例,女性131例,男女比例1.37:1。平均年龄(42.64 ± 10.35)岁。(1)年龄分布:18~29岁者占12.2%(38/311),30~39岁者占25.7%(80/311),40~49岁者占36.7%(114/311),50~70岁者占25.4%(79/311)。可见发病以青壮年为主。(2)职业分布:干部占1.9%(6/311),工人占7.7%(24/311),农民占53.7%(167/311),学生占1.3%(4/311),自由职业占10.3%(32/311),无业者占19.5%(60/311),其他占5.8%(18/311)。提示本研究入组患者中以农民占据比例最高,其次为无业人员。(3)文化程度分布:研究生或以上学历者占1.0%(3/311),本科学历占7.1%(22/311),大专学历占8.4%(26/311),中学学历占36.7%(114/311),小学学历占30.9%(96/311),小学以下学历者16.1%(50/311)。本研究入组患者以文化程度偏低患者为

主。(3)地区分布:北京21.5%(67/311),云南4.2%(13/311),广东和广西7.7%(24/311),新疆15.8%(49/311),河南50.8%(158/311)。(4)感染途径:性接触传播者占28.6%(89/311),其中同性者43.8%(39/311);血液传播者占64.0%(199/311)(输血8例、有偿供血154例、静脉吸毒37例);母婴传播者0例,感染途径不详者21例。

分析入组的AIDS相关慢性腹泻患者的流行病学特征,从性别分布来看,男性患者高于女性。其中,感染人群以青年男性患者居多。从地区分布来看,有一定地域特点,河南省占50.8%,比例最高。从感染途径来看,河南农村地区主要以供血途径感染居多,与当地经济条件差和非法献血等有关,对于城市和高学历患者感染途径主要以性接触为主。从职业和受教育程度来看,农民和低学历患者感染率高,其中农民占53.7%,低学历患者共260例(83.6%)。

二、艾滋病合并慢性腹泻患者的临床特征

腹泻程度的判定标准为2~3次/d为轻度,4~5次/d为中度,>5次/d或伴脱水为重度。本组患者中轻度腹泻者23.8%(74/311)、中度腹泻者64.6%(201/311)、重度者11.6%(36/311)。粪便性状为糊状便者63.0%(196/311)、水样便者25.7%(80/311)、黏液脓血便者11.3%(35/311)。合并大便消化不良者6.4%(20/311),排便感异常者53.4%(166/311),肛门灼热者14.8%(46/311),里急后重者27.3%(85/311)。无或者轻微合并腹胀者83.9%(261/311),合并中度腹胀者15.4%(48/311),合并重度腹胀者0.6%(2/311)。无或轻微腹痛者83.9%(277/311),频发腹痛者10.3%(32/311),持续较明显腹痛者0.6%(2/311)。可见,患者合并腹痛、腹胀和轻微消化道症状常见,合并直肠局部受累症状,如排便感异常,里急后重症状表现明显。

入组患者中伴发热($T > 37.5^{\circ}\text{C}$)者占1.6%(5/311),血常规白细胞升高者占($> 10.0 \times 10^9/\text{L}$)5.1%(16/311)。便常规:白细胞(+)者8.4%(26/311),红细胞(+)者3.5%(11/311),提示非感染性腹泻居多,感染性腹泻所占比例较小。合并肝功能异常者占28.9%(90/311),均为ALT轻至中度水平升高。226例患者行肠镜检查,80.5%(182/226)电子肠镜检查可见直肠和结肠慢性炎症表现,肠道黏膜充血、水肿明显,血管纹理紊乱等。2.2%(5/226)肠镜可见多发性结肠溃疡。但仅有2例病理结果提示巨细胞病毒性肠炎,1例病理抗酸染色(+),考虑为肠结核。17.3%(39/226)患者大

肠黏膜未见明显异常,肠镜检查提示慢性炎症病变表现居多,但无特异性,肠镜下病原检出率较低。

三、艾滋病合并慢性腹泻的病原学检查结果

对311例患者进行大便涂片及培养检测结果提示,检出真菌者121例(38.9%),检出隐孢子虫者32例(10.3%)。抗酸染色(+)者6例(1.9%),其中广东1例,新疆5例,地区感染率分别4.2%和10.2%。艰难梭状芽孢杆菌检测(+)者4例(1.3%),其中北京1例,河南1例和新疆2例,地区感染率分别为1.4%,0.6%和4.1%。检出空肠弯曲菌2例(0.6%),其中北京1例,河南1例,地区感染率分别为1.5%和0.6%。沙门菌培养(+)者1例(0.3%),为云南地区1例农村患者。

真菌感染率的地区分布:各地区感染率分别为北京31.3%(21/67),新疆46.9%(23/49),河南44.3%(70/158),广西及广东8.3%(2/24),云南38.5%(5/13),各地区之间差异有统计学意义($\chi^2 = 14.317$, $P < 0.05$);农村和城市分布:农村44.9%(75/167),城市31.9%(46/144),农村高于城市,差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.4688$, $P < 0.05$)。

隐孢子虫感染率的地区分布:北京、河南、新疆地区感染率分别为6.0%(4/67),15.2%(24/158)和8.2%(4/49),其他地区为0.0%(0/37),地区间差异有统计学意义($\chi^2 = 9.9484$, $P < 0.05$);农村和城市分布:农村和城市感染率分别为15.0%(25/167)和4.9%(7/144),两组比较差异有统计学意义,农村感染率高于城市($\chi^2 = 8.5605$, $P < 0.05$)。经济发达地区的感染率显著低于经济落后地区。

其他病原学检出率较低,尚有待进一步研究。

四、艾滋病合并慢性腹泻与联合抗病毒治疗的关系

1. 艾滋病相关慢性腹泻与免疫状况的关系:有CD4⁺ T淋巴细胞计数检查结果的患者共289例,CD4⁺ T淋巴细胞计数 $< 200/\mu\text{l}$ 者占42.9%(124/289),200~499/ μl 者占46.4%(134/289), $\geq 500/\mu\text{l}$ 患者仅占10.7%(31/289)。 $< 200/\mu\text{l}$ 和200~499/ μl 两组患者的免疫能力显著低于CD4 $\geq 500/\mu\text{l}$ 患者。提示CD4水平越低,免疫状态越差。本组患者轻、中、重度腹泻患者CD4⁺ T淋巴细胞计数水平比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 20.652$, $P < 0.05$),重度腹泻患者的CD4⁺ T淋巴细胞计数水平较低,腹泻程度和CD4⁺ T淋巴细胞计数密切相关。其中发生隐孢子虫感染的患者共32例,CD4⁺ T细胞 $< 200/\mu\text{l}$ 者占62.5%(20/32),提示免疫状态越差,机会性感染增加。

从CD4⁺ T淋巴细胞计数和大便性状关系来分析, $< 200/\mu\text{l}$ 的患者占46.6%(145/311),其中糊状便51.7%(75/145),水样便34.5%(50/145),黏液脓血便13.8%(20/145); $\geq 200/\mu\text{l}$ 的患者共166例,其中糊状便72.9%(121/166),水样便18.1%(30/166),黏液脓血便9.0%(15/166)。 $< 200/\mu\text{l}$ 患者组中水样便和黏液脓血便病例数显著高于 $\geq 200/\mu\text{l}$ 患者组,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.871$, $P < 0.05$)。

2. 艾滋病相关慢性腹泻与抗病毒治疗的关系:289例患者中应用高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)的患者192例(占61.74%),其中CD4⁺ T淋巴细胞计数 $< 200/\mu\text{l}$ 者占33.9%(65/192),200~499/ μl 者占52.6%(101/192), $\geq 500/\mu\text{l}$ 者占13.5%(26/192);未经HAART治疗患者97例,其中CD4⁺ T淋巴细胞计数 $< 200/\mu\text{l}$ 者占55.7%(54/97),200~499/ μl 者占37.1%(36/97), $\geq 500/\mu\text{l}$ 者占7.2%(7/97),经HAART治疗的慢性腹泻患者CD4⁺ T细胞计数高于未经HAART治疗者,两组比较差异具有统计学意义($Z = -3.527$, $P < 0.05$)。

HAART治疗前后腹泻程度分析结果显示,治疗前轻度腹泻患者占4.7%(9/192),中度腹泻者占76.6%(147/192),重度腹泻者占18.8%(36/192)。治疗后,轻度腹泻患者占63.0%(121/192),中度腹泻者占33.3%(64/192),重度腹泻者占3.6%(7/192)。治疗前后两组比较,差异具有统计学意义($Z = 11.753$, $P < 0.05$)。随着患者CD4⁺ T淋巴细胞计数的升高,患者腹泻程度得以改善,轻度腹泻患者增多,中、重度腹泻患者明显减少。

讨 论

我国艾滋病相关性腹泻的人群流行病学特征分析显示,感染人群以青壮男性患者居多,由于地区和人群不同,传播途径不同,感染病原学特点不同。我国河南农村地区主要以供血途径感染居多。城市和高学历患者感染途径以性接触和静脉吸毒为主。随着我国经济情况的改善,流动人口的增多,可能会发生人群和传播途径等流行病学的变化。因此,加强艾滋病健康知识的宣传和普及具有重要的意义^[5]。

从慢性腹泻的临床特点来看,腹泻同时可合并消化吸收不良、腹胀、腹痛、返酸和暖气等消化道症状,但以上症状及全身症状的程度偏轻,肛门及直肠刺激局部症状则表现明显,本研究中182例患者电子肠镜检查均提示有直肠和结肠慢性炎症,但未发现病原体,考虑可能与结肠黏膜血管末梢改变相关,

黏膜内大量单层细胞管壁的毛细血管增生后,必然造成患者结肠黏膜渗出增加,继而产生不同程度的腹泻症状^[6]。腹泻伴发热、白细胞升高的比例较低,尤其便常规可见白细胞患者仅占 8.4%,提示非感染性腹泻居多。本组病例中,合并肝功能异常者 90 例(28.9%),HIV 与 HBV、HCV 传播途径相同,国内外有文献报道艾滋病患者易重叠 HBV、HCV 感染,出现肝功能损伤^[7-8]。

从大便性状分析,本组患者以糊状便所占比例最高,水样便和黏液脓血便次之。 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $< 200/\mu l$ 患者组,水样便和黏液脓血便病例数显著高于 $\geq 200/\mu l$ 患者组。提示 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数和腹泻程度密切相关,随着疾病进展, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数降低,免疫功能明显受损,慢性腹泻症状表现更为严重,持续时间长。本研究中共有 32 例隐孢子虫感染的患者,其中 62.5% 患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞 $< 200/\mu l$,考虑与 $CD4^+$ T 淋巴细胞降低后更易出现机会性感染的观点相符。

从病原学分析,慢性腹泻大便病原学检查真菌检出率为 38.9%,真菌检出率高于国外报道。Gassama 等^[9] 对达喀尔(塞内加尔首都)594 例成人 HIV 感染者腹泻的病原学研究发现,免疫功能低下患者腹泻病原学多为白色念珠菌(7.6%)。分析其原因可能与我国腹泻治疗用药习惯有关,部分人群持续腹泻时,反复使用抗菌药物导致免疫力低下,菌群失调,更易导致真菌感染。我国患者中隐孢子虫感染检出率为 10.3%,与国内水平相似^[10],低于 Ballal 等^[11] 隐孢子虫感染率占 46.7% 的报道。从我国 AIDS 合并慢性腹泻的病原学结果来看,有一定地区地域特点,农村和经济落后地区病原学检出率显著高于城市和经济发达地区,病原学阴性非感染性腹泻多见,与欧美国家接近。

本研究显示,经 HART 治疗的慢性腹泻患者 $CD4$ 细胞计数高于未经 HART 治疗者,随着患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞升高,免疫重建,腹泻次数明显减少。据文献报道,HART 的使用已经大大延长了艾滋病感染者的寿命,HART 后患者免疫力恢复对肠内病原体(如微孢子虫和隐孢子)可产生明显的抑制效果,对以往治疗反应比较差的疾病,如巨细胞病毒(CMV)感染所致结肠炎有很好的疗效^[12]。据文献报道,艾滋病相关慢性腹泻表现为水样腹泻、消化吸收不良、发热、体重减轻等严重小肠腹泻的特点,治疗效果不佳,但是经 HART 治疗后若 $CD4^+$ T 细

胞计数恢复至 $> 200/\mu l$ 的水平,以上症状可自行好转^[13]。

研究表明,发达国家与发展中国家艾滋病相关腹泻的发生率存在显著差异,一些发达国家腹泻的病因发生显著改变,非感染性病因种类明显增加,机会性感染发生率下降,这种病因转变与 HAART 应用后,患者免疫重建恢复等显著相关^[14]。我国艾滋病慢性腹泻患者有一定区域和人群特点,和 $CD4^+$ T 淋巴细胞有密切关系,尤其是河南地区机会性感染率高于其他地区,农村高于城市。除真菌和隐孢子虫之外,其他病原菌检出率较低,此原因尚待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Weber R, Ledergerber B, Zbinden R, et al. Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected persons. *Arch Intern Med*, 1999, 159(13): 1473-1480.
- 2 中华医学会感染病学分会. 艾滋病诊疗指南. 中华传染病杂志, 2006, 24(2): 133-143.
- 3 陆再英, 钟南山主编. 内科学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社. 2004: 343-347.
- 4 Mertz HR, Beck CK, Dixon W, et al. Validation of a new measure of diarrhea. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(9): 1873-1882.
- 5 刘彦春, 李杏红, 李兴旺, 等. 北京地坛医院 HIV/AIDS 首诊 690 例患者临床分析. 中国皮肤性病杂志, 2008, 22(2): 98-99.
- 6 Carcamo C, Hooton T, Wener MH, et al. Etiologies and manifestations of persistent diarrhea in adults with HIV-1 infection: a case-control study in Lima, Peru. *J Infect Dis*, 2005, 191(1): 11-19.
- 7 莫让辉, 李论, 陆鹏. 艾滋病合并乙、丙型肝炎 96 例分析. 中国热带医学. 2008, 8(10): 1745-1746.
- 8 Koike K. Co-infection of HIV with HCV and HBV. *Nihon Rinsho*, 2010, 68(3): 497-501.
- 9 Gassama A, Thiaw B, Dia NM, et al. Infective etiology of diarrhea in adults with HIV infection in Dakar: a case-control study on 594 patients. *Dakar Med*, 2001, 46(1): 46-50.
- 10 战威, 陈有贵, 井良义, 等. 我国部分城市腹泻病人隐孢子虫感染率的调查. 疾病控制杂志, 2002, 6(1): 76-77.
- 11 Ballal M, Prabhu T, Chandran A, et al. Cryptosporidium and isospora belli diarrhoea in immunocompromised hosts. *Indian J Cancer*, 1999, 36(1): 38-42.
- 12 Oldfield EC 3rd. Evaluation of chronic diarrhea in patients with human immunodeficiency virus infection. *Rev Gastroenterol Disord*, 2002, 2(4): 176-188.
- 13 Chen XM, Keithly JS, Paya CV, et al. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1723-1731.
- 14 Carr A, Marriott D, Field A, et al. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet*, 1998, 351(9098): 256-261.

(收稿日期: 2011-12-12)

(本文编辑: 孙荣华)

周玉玲, 王玉光, 李坪, 等. 311 例艾滋病相关慢性腹泻的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(3): 191-194.