

艾滋病合并药物敏感性及耐多药和广泛耐药性结核影像诊断进展

朱莹 综述 张志勇, 施裕新 审核

【中图分类号】R52; R512.9; R814.42 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)09-0941-03

HIV 是造成结核(tuberculosis, TB)流行的重要因素,两者的合并感染对当今世界造成严重威胁,且诊断困难,一方面,因为 HIV 通常合并其他病原体的混合感染,使结核病的诊断难度加大;另一方面, HIV-TB 的联合感染使结核病失去了其原有的典型表现,易产生对结核的延误诊断,延误诊断必然会造成抗结核治疗的不充分,又会产生耐药结核杆菌,进一步加剧治疗的不充分性,从而导致耐多药结核杆菌(multidrug-resistance tuberculosis, MDR-TB),即耐受两种主要的强效抗结核药物如异烟肼和利福平等,以及广泛耐药性结核杆菌(extensively drug-resistance tuberculosis, XDR-TB),XDR-TB 耐受所有一线抗结核药物并且耐受喹诺酮类以及至少 3 种可注射的二线抗结核药物中的一种(卡那霉素,阿米卡星,卷曲霉素)。从药物敏感性结核分枝杆菌(drug-sensitive tuberculosis, DS-TB)到 MDR-TB 再到 XDR-TB 是一个逐步恶化发展的过程,其演变同治疗的不足共同形成一个恶性循环。本文对艾滋病合并结核,尤其是耐药结核杆菌的产生及诊断和今后所面临的新问题做一综述。

1. AIDS 合并 DS/MDR/XDR-TB 的流行趋势及特点

结核病是目前威胁人类健康的主要传染病,由于采取了积极有效的措施,在发达国家 DS-TB 曾一度被控制,但随着 HIV 的流行又重新流行,出现全球恶化趋势,每年新发结核病例数仍在缓慢上升,WHO 最新数字表明,我国 TB 患者数量居全球第二,仅次于印度。结核病是 HIV 感染者最常见的机会感染及杀手^[1],并且两者相互影响相互促进。

HIV 合并 TB 时易产生 MDR-TB 的暴发流行,耐药性 TB 是造成当前 TB 流行的重要因素,主要原因是 HIV/TB 双重感染后使结核病表现不典型,造成治疗的不及时和不充分,从而进一步产生 MDR/XDR-TB 的爆发流行,虽然大部分结核病能被有效的抗结核药物治疗,但耐药性结核菌的出现将会给整个世界带来新的挑战^[2]。目前,MDR-TB 已成为世界范围的流行,并威胁着过去几十年在 HIV/TB 方面取得的成就,到 2007 年末, TB/HIV 的流行和 MDR/XDR-TB 的出现密切相关,MDR-TB 在世界各地均有报道,但它的患病率有所不同:中国、印度和俄罗斯 3 个国家占全球总患病率的 62%,MDR-TB 的出现和流行主要是因为和 HIV 的双重感染,并且双重感染又可促进 MDR-TB 的产生^[3]。有证据表明, HIV 阳性者更易感染 XDR-TB,MDR-TB 是引起 XDR-TB 出现的一个重要因素。WHO 和疾病控制预防中心研究表明无法治疗的 XDR-TB 可能已经存在于所有的国家,2004 年 3 月~2007 年 11 月,MDR-TB 已经从北京蔓延到了上海^[4],目前已有研究表明 84%已经

治疗的病例又重新感染了 MDR-TB。

2. MDR/XDR-TB 产生的危险因素分析

耐药结核杆菌产生的原因多种多样,但导致其产生的危险因素主要有 6 个方面:①TB 治疗的不充分或未接受标准治疗方法或患者未坚持用药,这是导致获得性耐药 TB 产生的主要原因^[5];②与耐药 TB 感染患者的接触史,该因素是造成初始耐药性 TB 产生的主要原因;③有和患有活动性结核并且治疗失败或虽经治疗病情仍继续恶化者,且其易感性测试结果未知患者的接触史;④有和来自于耐药 TB 流行地区的患活动性结核患者接触史或在耐药 TB 流行地区的居住史,移民是一个重要因素^[6];⑤以往有住院史、监禁史或居住于配有长期监护装置,药物治疗设备和避难所的无家可归者;⑥ HIV 感染患者。

MDR/XDR-TB 产生的因素非常复杂,其中 HIV/TB 合并感染是耐药性 TB 产生的重要原因,虽然 HIV 单独感染并非耐药 TB 产生的独立危险因素,然而, HIV 的感染对结核的防治提出了挑战,从而导致抗结核治疗的失败率升高,耐药性 TB 的产生概率也大大增加,治疗的不充分性以及易感人群的播散共同造成了耐药 TB 的产生。治疗的不充分可使结核菌株选择性地产生基因突变,从而使抗结核药物的作用位点发生改变或通过药物作用靶点的增加而导致药物治疗的不充分,一旦患者获得单一耐药菌株,他们获得进一步耐药性的概率也大大增加,接着产生 MDR/XDR-TB,而 MDR/XDR-TB 的产生又会进一步导致治疗的不充分,如此恶性循环,使得耐药 TB 的发生率大大增加。在接受抗结核治疗的患者中,若治疗 2 个月后仍没有痰涂片的转变或合用 4 种抗结核药物治疗后仍有持续数周的发热,以及虽经充分治疗但临床表现和影像学表现仍继续恶化者,表明有 MDR/XDR-TB 感染的可能。

3. MDR/XDR-TB 的诊断现状分析

在 HIV/TB 合并感染的患者中,由于 HIV 增加了肺部其他疾病的患病率(HIV/TB 患者经常为多种病原体的混合感染),以及 HIV/TB 合并感染导致的结核杆菌痰涂片阳性率的降低,均降低了结核正确及时诊断的概率;又由于耐药性 TB 的产生,使得 HIV/TB 的诊断更加困难;而不及时的诊断又会导致治疗的不充分,从而产生上述相互恶化的关系,最终将会导致 MDR/XDR-TB 的全球范围的广泛传播。因此,耐药性 TB 的诊断一定要又快又准,以便及时采取积极有效的治疗方法,以降低耐药 TB 的发生率,降低 AIDS 合并 TB 的患病率,同时降低 MDR/XDR-TB 高的病死率和感染率。

普通肺结核的诊断需要依据痰涂片阳性或痰菌抗酸染色阳性或依据胸部特征性的影像学表现进行诊断,在 AIDS/TB 患者,痰涂片阳性率低,胸部影像学表现不典型,使得 AIDS/TB 的诊断困难,而 MDR/XDR-TB 的出现又对 AIDS/TB 的诊断提出了新的挑战。目前,细菌培养是诊断 MDR/XDR-TB 的金标准^[7],但无论是传统的固体培养基培养法(需要 8~12 周),

作者单位: 201508 上海,上海市公共卫生临床中心

作者简介:朱莹(1987—),女,陕西渭南人,硕士,主要从事胸部放射诊断工作。

通讯作者:施裕新, E-mail: shiyx828288@163.com

还是新的自动化的液体培养基培养方法(需要 2~4 周),均需较长的培养时间,而这段时间对于有高死亡率的 MDR/XDR-TB 感染患者至关重要,并且在这段时间里如果不能进行正确及时的抗结核治疗,又会导致 MDR/XDR-TB 的产生以及广泛传播。虽然目前相继出现了一些其他的实验室检查的新方法^[8],在一定程度上缩短了检查时间,但这些检查均需 DNA 提取、基因分析、测定突变的耐药基因,因此,均需要复杂的仪器设备和昂贵的检查费用,以及对于检查人员的较高技术要求,这些因素均限制了这些新方法的普及应用,特别是在医疗资源匮乏的发展中国家。新的诊断 MDR/XDR-TB 的方法的研究应该综合考虑以上几种因素,使得所研究的新方法能真正受益于广大人民群众,不至于给患者带来沉重的经济压力,因此,现在急需世界范围的快速、简单易行、敏感性高、诊断费用适中的诊断 MDR/XDR-TB 的新方法。影像学检查可以及时快速地发现病变,可以作为临床指导用药的依据,尤其是研究开发中的结核靶向影像学诊断在 AIDS/TB 的诊断方面可能具有很好的前景。

4. 影像学在 AIDS 合并 DS/MDR/XDR-TB 诊断中的作用及特点分析

AIDS/TB 的影像学表现不同于结核单独感染时的特征性影像表现, HIV 感染早期,肺结核患者可呈典型的 X 线表现,但在中晚期患者,其影像表现具有不典型性:①两肺弥漫粟粒性结核病多见;②病变可累及多个部位,可有上肺野病变,但下肺野病变更为多见;③可呈局限性浸润影,也可呈弥漫性浸润影,有时很难与肺炎鉴别;④空洞少见;⑤肺门和纵膈淋巴结肿大;⑥也可有肺间质受累;⑦常伴随胸、腹、心包等多浆膜腔结核和积液。肺结核患者肺部 X 线表现与 CD4 计数有关,“非典型”表现多见于 $CD4 < 200 \times 10^6/l$ 的患者,反映了病灶增殖反应微弱而不易控制及局限性。

MDR/XDR-TB 的影像学诊断:非艾滋病结核患者,MDR-TB 最具特征性的 CT 表现为多发空洞^[9]。在原发 MDR-TB 感染患者中,多发空洞较 DS-TB 患者发生率高且体积更大,而且多发大结节和磨玻璃密度影在 MDR-TB 中更为广泛,包含多发簇状小结节的肺段数也多于 DS-TB^[10]。MDR-TB 与 DS-TB 在影像表现上并无本质上的差异,然而,多发空洞以及一些慢性表现如支气管扩张、钙化的肉芽肿等在 MDR-TB 中更为常见^[11,12]。肺实质损害在 MDR-TB 患者中发生率更高,且受累的肺段数比 DS-TB 更广泛,如果液化内容物排入支气管,则很快在双肺支气管内播散,尤其是之前未感染的肺组织,因此双肺受累或不伴肺实变以及大量肺段的实质损害可发生于 MDR-TB 原发感染患者^[13]。

简言之,与 DS-TB 相比,大结节、支气管扩张、多发空洞在 MDR-TB 发生率更高且空洞的数量和肺段内小结节的数量更多,肺实质的损害更为广泛,空洞和多发结节是非艾滋病 XDR-TB 和 MDR-TB 患者肺部异常的主要表现形式,而且更易发生于年轻人,因此,年轻的非艾滋病患者抗酸染色阳性,多发空洞,多发结节应考虑到 MDR-TB 或者 XDR-TB 感染的可能^[10]。

在 HIV 阳性患者中,MDR-TB 的影像表现与耐药性的获得方式有很强的相关性。初始耐药性的患者,如果感染了 MDR-TB 而无抗结核治疗史或有少于 1 个月的治疗史,影像学通常表现为无空洞的实变、胸腔积液和肺结核原发感染征象

(有或无淋巴结病);另一方面,若患者有长于 1 个月的抗结核治疗史,通常表现为多发空洞以及继发性结核的基本表现。有研究显示,在 HIV 合并结核时,影像表现的唯一独立预测因子是宿主的免疫反应状态,严重免疫缺陷患者表现为原发 TB 的表现形式(实变、胸腔积液、缺乏空洞、伴或不伴淋巴结病),免疫力较高的患者则表现为继发性肺结核的表现形式,因此, HIV 感染的严重免疫缺陷患者感染 MDX-TB 与 HIV 阴性以及无免疫损害患者相比空洞发生率较低^[14]。

多发簇状小结节,支气管树芽征的 CT 表现在 XDR-TB 发生率为 100%,而且大多数患者有实变、空洞、支气管扩张症以及肺小叶实变,虽然这些征象也可出现在 NON-XDR 和 MDR-TB 患者中^[15],但是在 XDR/MDR-TB 时累及范围更加广泛,并且在 XDR-TB 累及范围比 MDR-TB 更广泛^[16],尤其是树芽征和实变,在 XDR-TB 时可累及多个肺叶。据 Hatipoglu 等^[17]报道,中央小叶的多发簇状小结节,树芽征是活动性肺结核最普遍的表现,并且仅见于活动性肺结核患者,这些表现在活动性肺结核患者 XDR-TB 和 DS-TB 感染时均很普遍,发生率几乎为 100%,只是在 XDR MDR-TB 患者中更为广泛,可累及更多的肺段^[18],因此,广泛的实变和树芽征(发生率为 100%)、小叶实变、空洞及支气管扩张症(发生率高)应考虑到 MDR-TB 感染的可能^[19]。

XDR-TB 比 MDR-TB 有更高的病死率,目前对其影像表现的研究尚不充分,但可以肯定的是它的传播与 HIV 的流行以及对感染的不充分控制密切相关。有研究发现 XDR-TB 可表现为 AIDS 合并 TB 原发感染的更为严重的形式(广泛实变或不伴淋巴结肿大),也可表现为非 AIDS 合并 MDR-TB 的表现形式(在实变或结节性实变中伴多发空洞),即表现为多发空洞,导致咳出大量结核分枝杆菌,并很快通过支气管向之前未曾感染过的肺组织播散^[20],因此 CT 在 MDR-TB 的诊断中有重要作用。

MDR/XDR-TB 的诊断与 DS-TB 相比更为复杂,而且影像学诊断正处于初步研究阶段,影像学诊断 AIDS 合并 MDR/XDR 尚未形成统一的诊断标准,有待于进一步探索。

参考文献:

- [1] Friedland G. Tuberculosis, drug resistance, and HIV/AIDS: a triple threat[J]. Current Infectious Disease Reports, 2007, 9(3): 252-261.
- [2] Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment[J]. Lancet, 2006, 367(9514): 926-937.
- [3] Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa[J]. Lancet, 2006, 368(9547): 1575-1580.
- [4] Zhao M, Li X, Xu P, et al. Transmission of MDR and XDR tuberculosis in Shanghai, China[J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4370.
- [5] Tounghoussova OS, Caugant DA, Sandven P, et al. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(5): 406-414.
- [6] Mester J, Vadasz I, Pataki G, et al. Analysis of tuberculosis surveillance in Hungary in 2002[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6

- (11):966-973.
- [7] Drobniewski F, Rusch-Gerdes S, Hoffner S. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis (EUCAST document E. Def 8. 1)-report of the subcommittee on antimicrobial susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis of the european committee for antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) of the european society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13 (12): 1144-1156.
- [8] Perkins MD, Small PM. Partnering for better microbial diagnostics [J]. Nat Biotechnol, 2006, 24(8): 919-921.
- [9] Chung MJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Drug-sensitive tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in non AIDS adults; comparisons of thin-section CT findings[J]. Eur Radiol, 2006, 16(9): 1934-1941.
- [10] Jihoon Cha, Ho Yun Lee, Kyung Soo Lee, et al. Radiological findings of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-AIDS adults: comparisons with findings of multidrug-resistant and drug-sensitive tuberculosis[J]. Korean J Radiol, 2009, 10(3): 207-216.
- [11] Kim HC, Goo JM, Lee HJ, et al. Multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in human immunodeficiency virus-negative patients: computed tomography features[J]. J Comput Assist Tomogr, 2004, 28(3): 366-371.
- [12] Chung MJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Drug-sensitive tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in non AIDS adults: comparisons of thin-section CT findings[J]. Eur Radiol, 2006, 16(9): 1934-1941.
- [13] Jeong A, Yeom, Yeon Joo Jeong, Doosoo Jeon, et al. Imaging findings of primary multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with findings of drug-sensitive tuberculosis[J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(6): 956-960.
- [14] Fishman JE, Sais GJ, Schwartz DS, et al. Radiographic findings and patterns in multidrug-resistant tuberculosis[J]. J Thorac Imaging, 1998, 13(1): 65-71.
- [15] Organization WH. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2006, 81(45): 430-432.
- [16] Lee ES, Park CM, Goo JM, et al. Computed tomography features of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non HIV-Infected patients[J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(4): 559-563.
- [17] Hatipoglu ON, Osma E, Manisali M, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis[J]. Thorax, 1996, 51(4): 397-402.
- [18] Yeom JA, Jeong YJ, Jeon D, et al. Imaging findings of primary-multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with findings of drug-sensitive tuberculosis[J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(6): 956-960.
- [19] US Centers for Disease Control and Prevention: Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide 2000-2004 [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2006, 55(11): 301-305.
- [20] Yeon Joo Jeong, Kyung Soo Lee. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management[J]. AJR, 2008, 191(3): 834-844.

(收稿日期: 2011-04-08 修回日期: 2011-06-13)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 3 年来受到广大读者欢迎。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等)。②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

联系人:石鹤 联系电话:027-83662887

(本刊编辑部)