文章编号:1000-5404(2013)05-0369-07

论著

编者按:下文所指的"类获得性免疫缺陷(阴性HIV)患者"是指在高危性行为后出现身体不适、在权威部门反复检测HIV均为阴性的患者。这类患者通常被认为是"恐艾症",但其身体不适的现象却不能完全用心理原因来解释。下文采用文献系统分析、网络调查、现场观察相结合的方法开展研究,并对52例患者检测发现$CD4^+$ T淋巴细胞 <500/μL、CD4/CD8比值异常、干扰素-γ抗体阳性和PPD强阳性等异常指标,认为该类患者呈现的临床特征有明显的一致性和规律性,是否与某种细菌感染相关,有待进一步探索、研究。本研究报告的内容虽属初步的现象观察,但作者试图从现象中摸索该类患者出现身体不适现象的病因规律,以期为研究此类临床问题探索一条新的思路。欢迎广大基础和临床研究者关注下文,也欢迎就此问题给我们来信、来稿,开展讨论、争鸣!我刊将继续关注此项研究的进展。

类获得性免疫缺陷(阴性HIV)"患者"的流行病学调查

刘雅琼[1*],林 辉[1*],于 磊[1],王清青[1],王太武[1],马翔宇[1],凌 华[2],吴国辉[2],张 路[1],周向东[3],熊 玮[3],黄君富[4],黄国荣[4],吴 龙[1],向 颖[1],熊鸿燕[1] (400038 重庆,第三军医大学:军事预防医学院流行病学教研室[1],西南医院呼吸内科[3],西南医院检验科[4];400042 重庆,重庆市疾病预防与控制中心[2])

[**摘要**] **目的** 对社区类获得性免疫缺陷(AIDS)综合征(阴性HIV)"患者"进行病因探索。**方法** 采用定性系统分析筛检国内外相关综合征报道病例,探索类AIDS综合征"患者"临床特征可能的聚类属性;通过现况调查掌握"患者"人群的一般特征和临床特征。**结果** 定性系统分析显示,目前在世界范围,与类AIDS综合征(阴性HIV)"患者"相似的疾病有2种,即$CD4^+$ T淋巴细胞缺陷综合征(ICL)和非结核分枝杆菌感染(NTM感染);通过174例网络调查和52例现场观察,发现"患者"人群以男性为主,青、中年为主;在国内分布地区广泛;主诉症状涉及呼吸道、消化道、皮肤、肌肉、骨骼和神经系统;根据症状特点,病程有急性期和稳定期之分;群体症状及体征为:淋巴结部位肿胀感、骨痛、肌肉"跳"(痛)、淋巴结节、皮肤结节(皮疹)、舌苔白厚、关节弹响、皮肤干燥;52例"患者"检测发现$CD4^+$ T淋巴细胞 <500/μL 17例(32.69%)、CD4/CD8比值异常16例(30.77%)、干扰素-γ抗体阳性17例(36.69%)和PPD阳性39例(++ ~ +++,75.00%);高危险性行为是可疑的暴露因素之一。**结论** 类AIDS综合征(阴性HIV)"患者"现象不能完全用心理因素予以解释,其呈现的临床特征有明显的一致性和规律性,亟待开展深入研究进行分析。

[**关键词**] 阴性HIV;AIDS;非结核分枝杆菌感染;囊性纤维化;PPD;$CD4^+$ T淋巴细胞
[**中图法分类号**] R181.32;R512.91 [**文献标志码**] A

Epidemiological investigation of cases with complained AIDS-related complex (HIV negative)

Liu Yaqiong[1], Lin Hui[1], Yu Lei[1], Wang Qingqing[1], Wang Taiwu[1], Ma Xiangyu[1], Lin Hua[2], Wu Guohui[2], Zhang Lu[1], Zhou Xiangdong[3], Xiong Wei[3], Huang Junfu[4], Huang Guorong[4], Wu Long[1], Xiang Ying[1], Xiong Hongyan[1] ([1]Department of Epidemiology, College of Military Preventive Medicine, [3]Department of Respiratory Diseases, [4]Department of Clinical Laboratory, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Chongqing Center for Disease Control and Prevention, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the possible causes of AIDS-related complex (HIV negative) in community population. **Methods** Qualitative systematic analysis was used to screen the cases with AIDS-related complex (HIV negative) that had been reported. The possible clustering types of the clinical features of AIDS-related complex were explored based on a cross-section study that had been conducted to observe the per-

* 同等贡献者

[**通信作者**] 熊鸿燕,E-mail: hongyanxiong@sohu.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130121.0927.001.html(2013-01-21)

sonality and clinical features of the cases with AIDS-related complex. **Results** The qualitative systematic analysis suggested that the idiopathic $CD4^+$ T lymphocytopenia (ICL) and infection of nontuberculosis mycobacteria (NTM) had similar characteristics with AIDS-related complex (HIV negative). Through network investigation of 174 cases and field observation of 52 cases, the data showed that the AIDS-related complex population came from different areas of China, and was dominated by young and middle-aged male patients. The complained symptoms involved respiratory tract, gastrointestinal tract, skin, muscle, skeleton and nervous system. The clinical course could be divided into an acute period and a stable period. The special symptoms are swollen lymph nodes, snapping joint, osteodynia, muscle throbbing pain, skin nodules (rash), greasy tongue coating and dry skin. The $CD4^+$ T lymphocytes $< 500/\mu L$ (32.69%), the abnormal ratio of CD4/CD8 (30.77%), the positive antibody of IFN-γ (36.69%) and positive PPD (++ to +++, 75.00%) were detected in the 52 cases, and high risk sexual behavior was a suspected exposure factor. **Conclusion** The AIDS-related complex (HIV negative) in population can not be completely explained by mental disorder. The clinical features have obvious consistency and regularity, and need further study to verify.

[**Key words**] HIV negative; AIDS-related complex; nontuberculosis mycobacteria; tuberculin skin test (PPD test); $CD4^+$ T lymphocyte; cystic fibrosis

Liu Yaqiong and Lin Hui are the first author who contributed equally to the article. Corresponding author: Xiong Hongyan, E-mail: hongyanxiong@sohu.com

根据不同地区疾病预防与控制中心(CDC)工作人员和临床医生提供的信息和线索,发现有社区"患者"在高危性行为后出现身体不适,即自身怀疑感染了人类免疫缺陷病毒(HIV)。经过反复、多次在权威部门检测,均显示HIV阴性。"患者"急性期症状类似HIV感染的早期症状,但后期其主诉症状与临床检测结果有相背离的现象(临床检测无相对特异的阳性指标)。因此,这些"患者"的主诉症状被描述为类AIDS综合征,一般被临床医生认为是心理因素所致[1-2]。文献[3-5]报道显示,国内相关研究机构高度关注这一现象,却均未提供明确的研究数据以说明是否是心理因素产生的效应。该问题涉及公共卫生领域,是流行病学病因研究范畴,本工作小组在国家CDC、重庆市CDC和我校相关临床专家的帮助和支持下,开展了初步调查。网络调查对象174例、现场调查52例。通过观察,我们掌握了可疑"患者"人群的一些基本特征,发现了一些与"心理因素"观点不尽一致的结果,这些数据可为下一步研究提供依据。

1 资料与方法

根据不明原因疾病的研究方法,我们以病例报道数据的系统分析和事件特征描述为主要内容开展工作。

1.1 相关病例检索——文献系统分析

1.1.1 系统分析文献来源 根据初步了解的信息,以"negative AIDS"、"HIV-negative"、"opportunistic infections"、"mental health"、"personality characteristic"、$CD4^+$T lymphocyte、antibody of IFNγ、PPD(含中文)等主题词,检索1990-2012年在CBMdisc、维普、万方、中国知网、PubMed、Cochrane Library、Medline、Elesiver、BIOSIS Previews和HMIC等数据库公开发表的文献,辅以文献追述的方法,对相关的参考文献也纳入研究范围。同时还追踪官方网站:WHO、UNICEF、UNDP、U.S CDC等。

1.1.2 文献纳入标准 ①国内外公开发表的文献且均为全文;②关于类似AIDS症状但HIV检测为阴性的相关研究;③类型包括定性和定量;④对多篇文献报道同一样本人群的情况,选择最为详细报道的文献作为研究对象。⑤病例HIV/AIDS阴性确诊明确。

1.1.3 文献排除标准 ①动物实验;②研究方法存在严重错误(根据流行病学研究方法和定性研究方法的原则而定);③有夹杂症。

1.1.4 质量控制 由2名研究者按照同时进行文献检索及整理,检索结果进行比对,防止漏查文献。按Jadad量表[6-7]对纳入文献进行质量评分,1~2分为低质量文献,3~5分为较高质量文献。

1.1.5 分析 根据文献特征开展定性分析,对获得病例的个体和临床特点进行分布特征描述,为现场调查及分析提供客观依据。

1.2 可疑病例特征调查

1.2.1 网络调查 2012年9-12月,根据特殊人群的调查方法,采用"滚雪球"法,通过"病友"交流平台,网络招募调查"患者"对象并填写电子调查表。调查表涉及一般特征(包括身份证号码及联系电话)、症状描述、临床检测数据(附扫描医院检测单)、治疗方法及效果、可疑暴露因素等信息。调查表纳入标准:①填写身份证号码和联系电话,临床检测数据有电子扫描文件;②病程在3个月以上;③急性期体征包括以下之三:发热、盗汗、头痛(头晕)、胸痛、腹泻、淋巴结肿大(淋巴管紧胀感)、咽炎、口腔炎、结膜炎、舌苔白厚、皮疹、皮肤结节、体质量下降、乏力、消瘦、$CD4^+$T淋巴细胞(CD4)$< 500/\mu L$;④稳定期症状包括以下之三:肌肉痛(跳)、关节响、肌肉萎缩、皮肤干燥、舌苔白厚(乳头水肿)、乏力、肺结节;⑤从"发病"起,HIV连续检测均为阴性(在病程3个月或6个月时仍然为阴性);⑥症状

出现前无明显慢性疾病(心血管病、脑血管病、肿瘤、内分泌失调)、遗传疾病(先天免疫缺陷)、精神疾病和药物影响。

质量控制:获得电子调查表后,发现数据不全或信息不准确时进行电话访谈,以补充和完善调查表;此外,随机抽取 20% 调查表进行电话访问,以确定调查表及信息的真实性。

1.2.2 典型病例调查 2012 年 12 月下旬,为进一步验证网络信息的可靠性和深入开展调查,根据系统分析和网络调查问卷的结果,选择具有代表性(症状、体征、病程)的"患者"进行面对面访谈。调查对象纳入标准和访谈内容类似网络调查。同时收集血液标本检测 CD、$CD8^+$ T 淋巴细胞(CD8)、干扰素-γ 抗体,并作结核菌素皮肤试验(PPD)。CD4、CD8、PPD 的检测方法属临床常规检测,分别在重庆市 CDC 和西南医院呼吸内科完成。其中,CD4、CD8 检测采用流式细胞仪测定法;PPD 结果判断时测量注射处皮肤红晕硬结大小:硬结平均 <5 mm 为阴性,5 ~ 9 mm 为弱阳性(+),10 ~ 20 mm 为中阳性(++),> 20 mm 或有水泡、坏死、双圈、淋巴管炎之一为强阳性(+++);干扰素-γ 抗体采用 ELISA 法,试剂(SCB-E14210h)由美国 Cusabio 公司提供,操作方法依据试剂盒使用说明书,酶标仪为美国伯乐公司产品(Bio-Rad M680)。

1.3 数据整理分析

使用 Microsoft office 2003 软件进行数据整理并制作统计表和图。

2 结果

2.1 类似病例检索信息

所选入的报道资料全部为回顾性病例描述资料(个案、多病例或成组病例),Jadad 标准评分,大多数在 2 ~ 3 分。由于无更多高分文献,现有文献全部纳入分析。分析显示,与本研究相似"症状和体征"的疾病描述主要有 2 种,即 $CD4^+$ 淋巴细胞缺陷综合征(idiopathic $CD4^+$ T lymphocytopenia, ICL)和非结核分枝杆菌感染(nontuberculosis mycobacterium, NTM)。

2.1.1 ICL ICL 是由美国 CDC 在 1992 年命名的一种不明原因综合征,其定义为:无 HIV 感染、无免疫缺陷依据、无药物影响,但淋巴细胞计数 CD4 < 300/μL 或 < 20%。由于淋巴细胞的缺陷,患者反复出现机会性感染,病原体包括细菌、真菌、原虫、病毒;症状以全身性分布为特点,涉及肺部、肠道、皮肤、神经、肌肉、骨骼。其前 5 种机会性感染疾病分别是隐球菌性脑膜炎(新型隐球菌感染)、带状疱疹(带状疱疹病毒感染)、进行性多灶性白质脑病(JC 病毒感染)、卡氏肺囊虫肺炎(肺囊虫感染)、肝炎(肝炎病毒)。报道来自世界范围,在 348 例纳入的报道病例中,前 3 位分别是美国(161 例,46.26%)、塞内加尔(66 例,17.82%)和日本(44 例,12.64%);平均年龄 38.44 岁,男女比例为 1.7∶1;病死率为 3.45%,死因为严重机会感染[7-18];对 13 例患者 10 余年的追踪观察发现,这些患者的 CD4 一般维持在 300/μL 左右,水平变动,个别患者可恢复到正常值,没有发现 CD4 耗竭现象[8-19](图 1);其主要治疗方法为对症抗机会性感染。

2.1.2 NTM 近年来,NTM 感染、流行在世界范围均呈上升趋势。其中,中南亚地区更为突出。除医源性感染外,职业暴露(渔业、农业)也有暴发疫情。但相关临床特征、诊断、治疗及流行病学描述较少,也不深入。系统分析数据显示[20-33],NTM 感染患者人群的分布特点是:男性为主,男性症状重于女性,儿童感染病例以淋巴结节和皮下出血为主;症状以全身性分布为特点,可累及肺部、肠道、皮肤、神经、肌肉、骨骼(表 1);治疗以外科加联合抗菌素为原则,但病原体的耐药性明显。由于机体对抗病原体的作用,CD4 在 NTM 感染期可被不断消耗,而且干扰素-γ 抗体的阳性比例高。由于其临床特征复杂,而且普通医院和研究机构未开展 NTM 检测技术,病例往往容易被误诊,使病情延误。由于 NTM 的致病性相对较弱,在报道病例中直接病死案例相对较少。

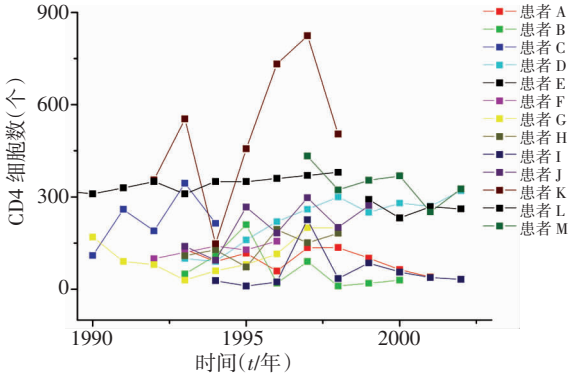


图 1 系统分析数据中 13 例 ICL 患者 CD4 淋巴细胞的长期变化

表 1 系统分析中 NTM 感染患者主要临床特征

临床特征	比例(%)
症状及体征	
中性皮肤病(Sweet's 综合征)[a]	42.0
胸痛、胸闷(结节阴影、支气管扩张、胸膜粘连)	35.0
腹泻	33.0
头痛	18.0
肌肉疼痛及神经症状	8.0
结膜炎	20.0
淋巴管阻塞症状	6.0
发疹性脓疱病	12.0
淋巴结节	21.0
皮肤结节、红斑、皮疹	6.0
检测指标	
CD4 降低	23.0
干扰素-γ 抗体阳性	51.8
PPD ++ ~ +++[b]	85.7
PPD +	7.1
PPD 阴性	7.1

a:Sweet's 综合征:又称急性发热性嗜中性皮病,于 1964 年由 Sweet's 首先报道,其病因和机制不清楚。在发病前 1 ~ 2 周常有流感样上呼吸道感染、支气管炎、扁桃体炎等先驱症状。症状表现:①发热、肌痛及大关节游走性疼痛;②早期皮疹多为渗出性红斑或丘疹;③典型皮损是扁平隆起呈多环形、圆形或卵圆形的红斑,边缘常见假性水疱状颗粒或乳头状突起,个别出现暗红色大疱;④眼结膜充血,口腔黏膜糜烂、溃疡;b:结核杆菌感染与 NTM 感染对结核菌素有交叉反应现象

2.2 174 例可疑"患者"特征分析

对网络调查表进行 20% 电话复查,数据全部真实。根据网络调查表的信息,按照纳入标准,获得 174 份调查表进行整理

分析。“患者”以男性为主(89.09%),青、中年为主(20~50岁,其中25~40岁占75.0%);已婚者占57.73%;分布于北京、上海、广州、深圳、成都、重庆、贵州、内蒙古、江苏、浙江、河北、吉林、湖北、香港等32个省、市、自治区和直辖市。其中广东、江苏的“患者”数量分别为第1、2位,河南、山东和浙江共同居第3位。不同职业均有,但以流动人群(外出务工、经商)为主。病程3~91个月,其中6个月至3年病程者占59.55%;主诉症状涉及呼吸道、消化道、皮肤、肌肉、骨骼和神经系统(表2),症状有急性期和稳定期特点,具有群体特征性表现为:淋巴结部位肿胀感、舌苔白厚、关节弹响、肌肉“跳”(痛)、皮肤干燥。女性患者有腹痛、月经紊乱等表现。

“患者”在整个“病程”中自行在不同医院进行各种各样的临床检测,虽然有各自不同的阳性指标(包括病毒和细菌感染),但由于检查率不高,其数据无明显意义。而较有价值的测定结果是在发病初期进行的CD4检查,其检查率较高(因怀疑HIV感染而测定),46.7%绝对计数均较低(CD4<500/μL)或CD4/CD8比值异常。

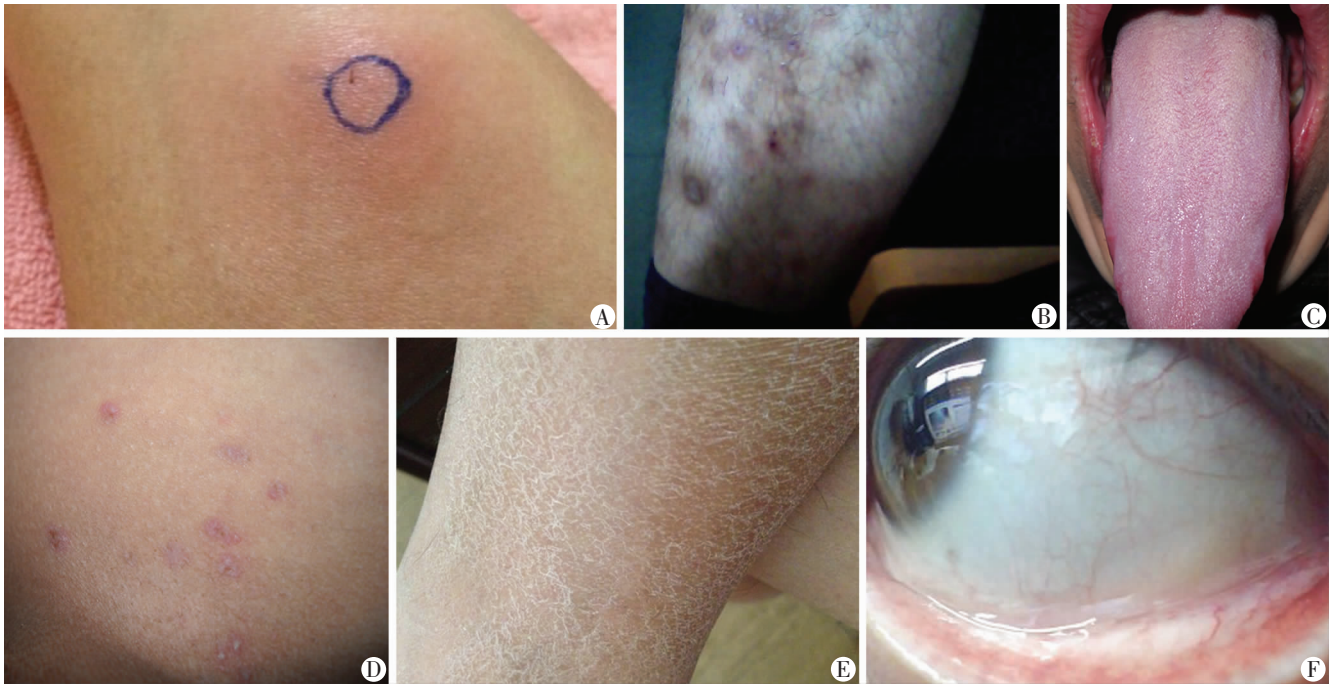
88.5%的被调查者在出现“症状”前1~4周有危险性行为,因此“可疑HIV感染”症状,反复在附近的CDC和医院进行HIV测试,但均为阴性。

2.3 52例典型病例分析

52例“患者”个体和临床特征与网络调查结果基本相同,见图2、表3。相关异常检出结果还包括:X线片检出肺部结节3人次;临床诊断肺结核2人次;尿道分泌物检出支原体3人次;血液样本检出HBV阳性3人次;血液样本检出巨细胞病毒抗体阳性2人次;血液样本检出EB病毒抗体阳性2人次;尿道分泌物检出白色念珠菌3人次;尿道分泌物检出葡萄球菌1人次;胆红素增高2人次;尿糖阳性3人次;CD4 <500/μL 17例(32.69%),CD4/CD8比值异常16例(30.77%),干扰素-γ抗体阳性17例(36.69%),PPD中阳性及以上(++~+++)39例(75.00%),其中PPD(+++)25例,占48.08%。52例“患者”相关临床特征与NTM患者比较有明显的一致性(表4)。

表2 174例可疑“患者”主诉症状及可疑暴露因素

病程、症状及可疑暴露因素	例数(%)
急性期	
低热	52 (29.89)
胸痛、腹痛	75 (43.10)
咽喉炎	159 (91.38)
头晕、头痛、乏力	111 (63.79)
淋巴结节、淋巴管紧胀感	80 (45.98)
肠鸣、腹泻	90 (51.72)
结膜炎	92 (52.87)
小便赤黄	98 (56.32)
体质量降低	132(75.86)
皮肤结节(红斑)	56(32.18)
稳定期	
舌苔白厚	124 (71.26)
慢性咽喉炎	97 (55.75)
四肢冰凉	38 (21.84)
骨痛	47 (27.01)
睡眠易惊醒	92 (52.87)
肌肉“跳”(痛)	118 (67.82)
皮肤干燥	104 (59.77)
关节弹响	127 (72.99)
嗳气、排气	99 (56.90)
大便不成形	79 (45.40)
皮肤结节(红斑)	56(32.18)
可疑暴露因素	
高危性行为	154(88.50)
不明确	20(28.74)



A:皮肤PPD试验(+++);B:皮肤结节性红斑(稳定期);C:舌苔白厚、舌乳头水肿;D:结节性红斑;E:皮肤干燥;F:结膜炎

图2 类获得性免疫缺陷综合征典型患者各种临床特征观察

表3 52例“患者”一般特征及主诉症状

病程及症状	例数(%)
一般特征	
性别	
男性	47(90.38)
女性	5(9.61)
年龄	
20～<30岁	11(21.15)
30～<40岁	19(36.54)
40～<50岁	6(11.54)
≥50岁	2(3.85)
文化程度	
大学及以上	32(61.54)
高中及以下	20(38.46)
婚姻状态	
已婚(含有性伴侣)	32(61.54)
未婚	20(38.46)
疾病特征	
病程	
<7个月	12(23.08)
7～<12个月	3(5.77)
12～<24个月	28(53.85)
≥24个月	9(17.31)
可疑潜伏期	
1～2周	42(80.77)
>2～4周	10(19.23)
发病初期症状	
低烧、发热	21(40.38)
胸痛、腹痛	17(32.69)
头晕、头痛、乏力	48(92.31)
咽喉炎	52(100.00)
结膜炎	29(55.77)
肠鸣、腹泻	27(51.92)
淋巴结节、淋巴管紧胀	39(75.00)
皮肤结节、红斑、皮疹	19(32.54)
小便赤黄	51(89.08)
体质量降低	49(92.23)
舌苔白厚	52(100.00)
稳定期症状	
慢性咽喉炎	52(100.00)
肌肉“跳”(痛)	50(96.15)
骨痛	28(53.85)
嗳气、排气	40(76.92)
大便不成形	23(44.23)
睡眠易惊醒	35(67.31)
关节弹响	48(92.31)
皮肤干燥	45(86.54)
可疑暴露因素	
高危性行为	38(61.54)
不明确	20(38.45)

表4 NTM感染患者与可疑“患者”临床特征比较

临床特征	NTM患者[20-33]	可疑“患者”
Sweet's综合征	++	++
淋巴管阻塞症状	+	+++
淋巴结节	++	++
肺部症状及结节	++	++
结膜炎	+	+++
腹泻	+	+++
疼痛、头晕	+	+++
疼痛及神经症状	+	+++
关节病	+	+++
皮肤结节(皮疹)	+	++
皮肤干燥	+	+++
PPD	+++	+++
干扰素-γ抗体阳性	++	++
CD4	+	++

+:症状比例在20%以下;++:症状比例在20%～40%;+++:症状比例在40%以上

3 讨论

3.1 心理因素的观点值得讨论

本调查涉及的“患者”大多数存在高危性行为暴露,因为身体不适而怀疑HIV感染,进而反复开展临床就诊和检测,整个过程中焦虑、抑郁情绪严重。在现场观察和定性心理测试中,我们也发现部分被调查者具有敏感个体趋向及偏执情绪。再加上此类患者的急性期“症状”与上感和消化道感染类似,稳定期主诉症状与常规临床检测结果相背离,因此临床医生容易将此现象推论为心理影响所致。但是,该人群的分布特点(中、青年男性、不同职业均有)与我国心理障碍人群特征(女性、老年人群、有社会压力职业等)不一致;此外,“患者”急性期和稳定期主诉症状的群体化特征(舌苔白厚、皮肤干燥、关节弹响、肌肉痛、肌肉“跳”、淋巴结节、淋巴结区域反复肿胀感)以及一定比例的CD4偏低、CD4/CD8比值异常(与免疫功能低下有关),干扰素-γ抗体阳性(与自身免疫增强有关)以及高比例PPD强阳性(存在分枝杆菌感染可能)等依据是明显存在的。因此,如果用心理因素来解释,显得还不够客观。

PPD是基于Ⅳ型变态反应原理所进行的皮肤试验。其结果用于测试是否感染了结核杆菌。但强阳性则显示有正在感染结核杆菌的可能,需要结合临床予以推断。NTM感染后PPD反应仍然为阳性(有交叉反应),敏感度和特异度与结核感染没有区别[25],因此,鉴别诊断需采用PPD-A、PPD-B、PPD-Y等进行观察。但遗憾的是目前国内外均缺乏相应的检测试剂。

我国人口中PPD阳性率调查还缺乏系统的数据,但在高校和部队人群中的调查数据显示PPD强阳性率在1.96%～27.2%[34-37]。本调查人群的PPD阳性(++～+++)达到75.00%,在分布特征上具有显著差异,需要深入观察其原因。

在初步的调查中,我们也了解了被调查者在职业和生活活动中受理化因素暴露的可能性,以及心理压力及生活行为影响等问题,但均未发现有可疑迹象。

3.2 与现有报道疾病的直接推论值得深入观察

国内外病例报道显示,虽然原因不明,但ICL具有多系统损伤、机会感染的特点,这些与本研究“患者”主诉症状有些相似。但是,ICL患者的CD4长期维持在较低水平(300/μL左右),反复机会性感染,没有明显的稳定期。而本研究患者有稳定期倾向,期间CD4可恢复到正常值,无严重机会性感染发生,但关节、肌肉、皮肤和骨骼系统症状明显。这些现象说明,本研究

“患者”与ICL患者的特征不尽相同。

除结核分枝杆菌群和麻风分枝杆菌外,其他分枝杆菌被称为NTM。NTM广泛存在于自然界,可通过大量呼吸道吸入、破损皮肤接触、细菌移生并同时伴宿主免疫力低下等原因而感染、发病。NTM种类繁多,根据现有报道,可包括:鸟-胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌,猿猴分枝杆菌、苏如分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、海分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、土地分枝杆菌、耻垢分枝杆菌、嗜血分枝杆菌等亚种。根据不同种类的致病特点,可引起肺部病变、淋巴结炎症、皮肤病变和播散性病变。常见症状有病程相对较缓慢的发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难;颈部、耳部、腹股沟淋巴结炎症;皮肤呈局限性脓肿或皮肤播散性和多中心性结节病灶;滑膜、滑囊、腱鞘、关节、手腕部、腰椎和骨髓感染等骨病;泌尿生殖系统感染或眼部感染;播散型非结核分枝杆菌病可表现为播散性骨病、肝病、心内膜炎、心包炎和脑膜炎等[31-33]。

我们的系统分析结果显示,由于其病理特征为囊性纤维化,NTM病例易于在其播散的系统、组织中呈现结节化病变;由于NTM的高抵抗力和耐药性,症状易于慢性化和反复。NTM感染呈现的肺部症状、Sweet's综合征、淋巴管阻塞、疼痛及神经症状、发疹性脓疱病、腹泻、结膜炎等与本研究“患者”的急性期和稳定期主诉症状有一定相似性,再加之CD4和CD4/CD8一定比例的异常,干扰素-γ抗体阳性比例高,以及PPD高强阳性比例,均显示两者明显存在共同分布特点(表4)。这些现象需要尽快开展NTM病原体测定予以验证或排除。但是,该人群可疑暴露行为的特点(高危性行为比例)与NTM感染的关联是什么(人传人的NTM感染疫情还少见报道)?关节弹响、肌肉痛(“跳”)、皮肤干燥、肌肉硬化感与NTM的关联机制是什么?均缺乏理论和实际观察数据的支持。

值得注意的是,近年来欧美国家不断报道了正在人群中迅速上升的囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)综合征[38]。CF综合征的原因不明,有遗传倾向,伴有多种病原体感染,NTM是其中重要的病原体种类。因炎症慢性刺激而导致机体囊性化纤维病变,促发多种症状产生,其肺外症状主要包括纤维病变相关的糖尿病、慢性肾病、骨病、关节病、抑郁症状、心血管系统疾病等。本研究“病例”与NTM感染的可能关联,NTM与CF的关联,这些线索可以间接推论、解释本调查中发现的群体化症状特征,即骨关节响(痛)、肌肉跳(痛)、皮肤干燥、抑郁等。当然,要验证这些推论需要待引入多学科的知识和方法予以分析。

3.3 现代医学疾病防治研究的思考

在现场调查中,考虑到该“患者”人群明显存在的免疫力较低、心理焦虑、抑郁的特点,我们通过网络、电话和面对面交流,引导他们正确认识疾病和健康的关系,了解相关症状的理论知识,消除恐惧心理;教给他们提高免疫功能、避免机会性感染的方法(包括行为方式和食品)。对于症状明显(淋巴结节、皮下结节、慢性腹泻、肌肉和神经症状)的患者,给他们的临床治疗医生推荐抗非结核分枝杆菌的药物,进行试验性治疗。有6例患者经过抗菌和抗炎治疗后整体症状有所减轻,皮下结节有缩小趋势,大便成型。由于这些试验性干预的时间较短,还需要进一步观察、评价。

本研究所涉及的问题是疾病、心理、行为交互作用的综合现象,其复杂的影响作用和效应给医学观察带来了一定困难。这一案例的出现是现代社会健康问题复杂化的典型表现,其研究过程及结果对医学实践活动有着重大影响。

21世纪的医学是循证医学的时代。科学的临床和卫生实践活动不但需要医学工作者的经验,还应注重系统评价数据、客观检测数据以及患者的要求和愿望。因此,在这一问题的深入研究中我们将充分利用生物高新技术,采用流行病学宏观、全面、系统的观察手段,争取多学科技术支持,与被调查者加深了解、加强沟通,将医学系统研究结果与现场实践密切结合,开展病因学研究,以便尽快揭示该问题的真相。

3.4 本调查的局限性

本调查所纳入研究对象属于自愿者人群,其特征明显,但代表性也可能受到一些社会或个体特征因素的影响而存在偏倚,即自愿者偏倚。在深入研究中,需要在社区和临床单位主动筛检病例,扩大样本量,并开展多种临床相关指标的前瞻性观察,以获得更为准确、客观的证据。

志谢 感谢中国CDC分枝杆菌实验室,西南医院感染科、中医科、内分泌科,新桥医院神经内科等单位的技术支持和“病友”交流小组骨干成员顾克林先生、陈嘉樵先生、孙力先生的热情帮助

参考文献:

[1] People's Daily Online. Many AIDS 'patients' in China suffer from phobia[EB/OL]. (2011-04-06)[2013-01-17]. http://english.peopledaily.com.cn/90001/90782/90872/7340942.html.

[2] 李雁凌, 李太生, 谢静, 等. 艾滋病恐惧症46例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(8): 650-653.

[3] CRIENGLISH.com. Ministry: So-called "Negative AIDS" a Phobia [EB/OL]. (2011-04-06)[2013-01-17]. http://english.cri.cn/6909/2011/04/06/1781s630516.htm.

[4] 裴迎新，李兴旺，张智清，等. 59例经网络征集的“自疑HIV感染者”流行病学特征与临床表现的分析[J]. 中华流行病学杂志，2010，31(12)：1379－1382.

[5] China Economic Net. No new virus found in China ‘HIV-Negative AIDS’ group[EB/OL]. (2011-05-11) [2013-01-17]. http://en.ce.cn/Life/health/201105/11/t20110511_22413203.shtml.

[6] Jadad AR, Moore R A, Caoroll D, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1－12.

[7] 李 静，王家良. 系统评价的方法与评价原则[J]. 中华医学杂志，2001，81(1)：53－55.

[8] Reichert T A. Idiopathic CD4$^+$ T-lymphocytopenia: a quantitative view [J]. Lancet, 1993, 341(8845): 636.

[9] Walker U A, Warnatz K. Idiopathic CD4 lymphocytopenia[J]. Curr Opin Rheumatol, 2006, 18(4): 389－395.

[10] Leiding J W, Heimall J, Song Y, *et al*. Idiopathic CD4$^+$ Lymphocytopenia: Clinical and Autoimmune Phenotype[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(2): AB89.

[11] Zonios D I, Falloon J, Bennett J E, *et al*. Idiopathic CD4$^+$ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors[J]. Blood, 2008, 112(2): 287－294.

[12] Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 T-lymphocytopenia-Treatment strategies and analysis of 19 patients[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(2 Suppl): S226.

[13] Malaspina A, Moir S, Chaitt D G, *et al*. Idiopathic CD4$^+$ T lymphocytopenia is associated with increases in immature/transitional B cells and serum levels of IL-7[J]. Blood, 2007, 109(5): 2086－2088.

[14] Wolf P, Mullegger R, Cerroni L, *et al*. Photoaccentuated erythroderma associated with CD4$^+$ T lymphocytopenia: successful treatment with 5-methoxypsoralen and UVA, interferon alfa-2b, and extracorporeal photopheresis[J]. J Am Acad Dermatol, 1996, 35(2 Pt 2): 291－294.

[15] Yilmaz-Demirdag Y, Wilson B, Lowery-Nordberg M, *et al*. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia[J]. Allergy Asthma Proc, 2008, 29(4): 421－424.

[16] Cunningham-Rundles C, Murray H W, Smith J P. Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2[J]. Clin Exp Immunol, 1999, 116(2): 322－325.

[17] Laurence J, Siegal F P, Schattner E, *et al*. Acquired immunodeficiency without evidence of infection with human immunodeficiency virus types 1 and 2[J]. Lancet, 1992, 340(8814): 273－274.

[18] Djomand G, Diaby L, N’Gbichi J M, *et al*. Idiopathic CD4$^+$ T-lymphocyte depletion in a west African population[J]. AIDS, 1994, 8(6): 843－847.

[19] Kofteridis D P, Saridaki Z, Kazakou I, *et al*. Idiopathic CD4$^+$ T lymphocytopenia disclosed by recurrent cryptococcal meningitis. First case report from Greece[J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(6): 347－348.

[20] Browne S K, Burbelo P D, Chetchotisakd P, *et al*. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8): 725－734.

[21] Koya T, Tsubata C, Kagamu H, *et al*. Anti-interferon-gamma autoantibody in a patient with disseminated Mycobacterium avium complex[J]. J Infect Chemother, 2009, 15(2): 118－122.

[22] Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, *et al*. High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: pathogenesis and mechanisms [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(4): 263－273.

[23] Ibrahim E H. Anti-IFN autoantibodies are present in healthy Egyptian blood donors at low titer[J]. Cell Immunol, 2011, 271(2): 365－370.

[24] de-Lemos-Rieper C, Galle P, Hansen M B. Characterization and potential clinical applications of autoantibodies against cytokines[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(1): 61－75.

[25] 段慧萍，苗艳芳，亢丽萍. 肺结核和非结核分枝杆菌肺病的结明、PPD试验比较[J]. 临床肺科杂志，2006，11(2)：263.

[26] 梁伟中，赵作钧，艾红梅，等. 非结核分枝杆菌相关皮肤及软组织感染研究进展[J]. 中国医药导刊，2011，13(4)：568－570.

[27] 彭义利，要玉霞，马丽萍，等. 河南省部分地区青少年非结核分枝杆菌感染情况调查研究[J]. 中国防痨杂志 1998，20(4)：199－201.

[28] Feng Y, Xu H, Wang H, *et al*. Outbreak of a cutaneous Mycobacterium marinum infection in Jiangsu Haian, China[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 71(3): 267－272.

[29] Moorthy R S, Valluri S, Rao N A. Nontuberculous mycobacterial ocular and adnexal infections[J]. Surv Ophthalmol, 2012, 57(3): 202－235.

[30] Chien J T, Hsiao F T, Chen Y C, *et al*. Three cases of successful treatment of granulomatous tenosynovitis[J]. Tzu Chi Med J, 2011, 23(4): 145－148.

[31] Tsai Y Y, Hsueh P R, Hsiao C H, *et al*. Cutaneous Mycobacterium intracellulare infection presenting as multiple asymptomatic papulonodules in an immunocompetent adult: A case report and review of the literature[J]. Derrmatologica Sinca, 2012, (article in press).

[32] Medjahed H, Gaillard J L, Reyrat J M. Mycobacterium abscessus: a new player in the mycobacterial field[J]. Trends Microbiol, 2010, 18(3): 117－123.

[33] 肖爱清，侯双翼，钱辉，等. 非结核分枝杆菌病研究进展[J]. 湖北预防医学杂志，2001，12(4)：15－23.

[34] 李心芳，郭丽. 2006－2009年某师范大学肺结核发现情况分析[J]. 中国校医，2011，25(3)：203－204.

[35] 梁志静，董春玲，骞美芳. 高校新生结核病专项检测及PPD试验强阳性预防性服药分析[J]. 吉林医学，2011，32(29)：6160－6161.

[36] 赵文娟，张翠英，李桥，等. 某部队结核病聚集流行的现场调查与控制研究[J]. 实用预防医学，2012，19(2)：183－185.

[37] Quon B S, Aitken M L. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years[J]. Paediatr Respir Rev, 2012, 13(4): 206－214.

[38] Goss C H, Burns J L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis[J]. Thorax, 2007, 62(4): 360－367.

（**收稿**：2012-12-30；**修回**：2013-01-14）

（编辑 吴培红）