DOI:10.16016/j.1000-5404.201601119

结核相关性免疫重建炎性综合征发生率、临床特征及危险因素的回顾性分析

刘 敏[1],谭 顺[1],李奇穗[1],唐德谊[2],陈耀凯[1] (400036 重庆,重庆市公共卫生医疗救治中心:感染二科[1],科教科[2])

[摘要] **目的** 分析结核相关性免疫重建炎性综合征(TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome,TB-IRIS)的发生率、临床特征、危险因素及预后,以提高对该临床综合征的认识,减少其不良影响。**方法** 回顾性分析 HIV/TB 双重感染者临床资料,计算 TB-IRIS 发生率,并对比分析 TB-IRIS 的发生与年龄、性别、入院时 $CD4^+$ 细胞计数、入院时 HIV RNA 定量及结核病类型等指标是否存在相关性。**结果** HIV/TB 病例共 305 例,其中 13.1%(40 例)发生 TB-IRIS;发生 TB-IRIS 者治疗前 $CD4^+$ 细胞计数显著低于未发生 TB-IRIS 者,发生 TB-IRIS 者平均年龄低于未发生 TB-IRIS 者($P<0.05$);抗逆转录病毒(ART)治疗 6 个月内发生 TB-IRIS 者 $CD4^+$ 细胞增长值高于未发生 TB-IRIS 者,但 1 年后两组患者 $CD4^+$ 细胞计数增长值相近;40 例 TB-IRIS 病例均有发热,体温≥39.0 ℃者 85.0%;TB-IRIS 治愈率为 95.0%,病死率为 5.0%。**结论** TB-IRIS 多发生于 ART 治疗后 1 个月之内;治疗前 $CD4^+$ 细胞计数≤50 个/μL 及年龄≤60 岁是 TB-IRIS 发生的危险因素;TB-IRIS 预后良好。

[关键词] 结核相关性免疫重建炎性综合征;艾滋病;结核病;重叠感染

[中图法分类号] R512.91; R521; R593 [文献标志码] A

Incidences, clinical features and risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: retrospective analysis of 305 patients

Liu Min[1], Tan Shun[1], Li Qisui[1], Tang Deyi[2], Chen Yaokai[1] ([1]Second Department of Infectious Diseases, [2]Department of Scientific Research and Teaching Affairs, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing, 400036, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the incidence, clinical features, risk factors and prognosis of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in order to promote the awareness of the syndrome. **Methods** Clinical data of 305 co-infected patients of human immunodeficiency virus (HIV)/tuberculosis (TB) were collected. The occurrence of TB-IRIS was calculated. The correlations of TB-IRIS with age, sex, $CD4^+$ cell counts, HIV RNA levels and the severity of tuberculosis were respectively analyzed. **Results** The incidence of TB-IRIS was 13.1% (40/305) in the subjects. The patients with TB-IRIS had larger $CD4^+$ cell count and younger age when compared with those without TB-IRIS at admittance ($P<0.05$). For the patients who was found having TB-IRIS within 6 months after artiretroviral therapy (ART), the increase of their $CD4^+$ cell counts were larger than those without TB-IRIS, but the increase was similar in 1 year after ART. All 40 TB-IRIS patients had fever, and 85.0% of them had body temperature higher than 39 Celsius degrees. Thirty-eight patients (95.0%) were recovered from TB-IRIS, but the other 2 (5.0%) died from opportunistic infections. **Conclusion** TB-IRIS mostly occurs in the first month after ART but has a relatively optimistic prognosis. Lower $CD4^+$ cell count (≤50 cells/μL) before

[基金项目] 重庆市卫生计生委 2014 年医学科研计划项目(20143010);重庆市卫生计生委 2013 年医学科研计划项目(2013-2-145)

[通信作者] 陈耀凯,E-mail:yaokaichen@hotmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160412.1338.003.html(2016-04-12)

ART and younger age (≤60 years) are risk factors for TB-IRIS.

[**Key words**] tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome; AIDS; tuberculosis; co-infection

Supported by the Project of Medical Scientific Research of Chongqing Health and Family Planning Commission (2013-2-145, 20143010). Corresponding author: Chen Yaokai, E-mail: yaokaichen@hotmail.com

结核病(tuberculosis,TB)是艾滋病患者最常见的机会性感染,TB与人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)相互影响[1],为我国艾滋病患者住院治疗的主要原因。尽早进行抗结核治疗和抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)是挽救HIV/TB双重感染者生命的主要措施。通常在抗结核治疗2周左右、结核病症状缓解后即开始ART治疗[2],但部分患者在ART治疗启动后再次出现发热、咳嗽和/或伴有淋巴结肿大,且非其他新发感染所致,与预期疗效存在"矛盾"现象,此即结核相关性免疫重建炎性综合征(tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, TB-IRIS)[2-3]。TB-IRIS易被误诊为其他新发感染或疾病,易导致患者再次住院,甚至中断ART和抗结核治疗。提高对"矛盾型"TB-IRIS高危因素、临床特征及预后因素的认识,有助于减少对ART治疗和抗结核治疗的不良影响,以提高HIV/TB双重感染者治疗效果及生存率。为此,我们对本院收治的305例艾滋病合并结核病患者临床资料进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2010年1月至2015年7月重庆市公共卫生医疗救治中心感染科收治的住院患者,纳入标准:①艾滋病诊断符合2015年中华医学会感染病学分会艾滋病学组制定的《艾滋病诊疗指南》[2]。②入院后临床标本(痰、脑脊液、浆膜腔积液、脓性分泌物等)结核杆菌涂片阳性和/或结核杆菌培养(罗氏培养基)呈阳性。③所有病例入院前未进行抗结核及ART治疗,入院诊断明确后先给予规范抗结核治疗(10~20 d),待结核病情好转后再启动ART。TB-IRIS诊断符合以下标准[4]:①ART治疗开始前,结核病症状已明显缓解,体温已正常;②ART治疗开始一段时间后再次出现发热,伴或不伴咳嗽、咳痰;③除外其他新发感染。

1.2 资料收集及分析

回顾性收集整理研究对象的临床资料:①性别、年龄;②治疗前症状及血液检测结果(白细胞计数、血红蛋白、C反应蛋白等);③治疗前后$CD4^+$细胞计数及HIV RNA定量;④ART治疗后TB-IRIS发生时间及症状持续时间;⑤治疗手段及预后。分析TB-IRIS总体发生率、TB-IRIS发生危险因素、TB-IRIS临床特征及预后影响因素。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以$\bar{x} \pm s$或中位数表示,组间比较行t检验;计数资料以百分率表示,组间比较行χ^2检验。

2 结果

2.1 基本资料

本组病例共包括305例HIV/TB双重感染患者,其中男性257例(84.3%),女性48例(15.7%),年龄16~85(44.0±14.3)岁;有发热症状者254例(83.3%),其中体温≥39.0 ℃者191例(62.6%);伴咳嗽、咳痰者127例(41.6%);盗汗89例(29.2%);体质量下降者194例(63.6%);无咯血病例。临床分型:肺结核(未合并肺外结核)90例(29.5%),肺结核合并肺外结核215例(70.5%);肺外结核主要包括结核性脑膜炎、结核性胸膜炎、结核性心包炎、腹腔结核、椎体结核、淋巴结核等。

2.2 TB-IRIS发生率及危险因素

本组305例病例中,发生TB-IRIS者40例,TB-IRIS发生率为13.1%(40/305);未发生TB-IRIS者265例(86.9%)。根据是否出现TB-IRIS,将入选病例分为两组:发生TB-IRIS组和未发生TB-IRIS组。两组病例性别、年龄、治疗前$CD4^+$细胞计数及HIV RNA定量等指标见表1。由表1可见:①发生TB-IRIS者治疗前$CD4^+$细胞显著低于未发生TB-IRIS者($P<0.05$);②发生TB-IRIS者平均年龄显著低于未发生TB-IRIS者($P<0.05$);③血液生化指标及HIV RNA定量差异无统计学意义($P>0.05$)。

发生TB-IRIS的40例患者中,$CD4^+$细胞计数≤50个/μL者29例(72.5%),$CD4^+$细胞>50个/μL者11例(27.5%);而未发生TB-IRIS的265例中,$CD4^+$细胞计数≤50个/μL者141例(53.2%),$CD4^+$细胞>50个/μL者124例(46.8%),差异有统计学意义($\chi^2=5.243$,$P=0.022$)。

表 1 两组患者入院时临床资料比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	治疗前 $CD4^+$ 细胞(个/μL)	HIV RNA [lg(拷贝/mL)]	白细胞计数 ($\times10^9$/L)	血红蛋白定量(g/L)	血小板计数 ($\times10^9$/L)	白蛋白定量(g/L)	C 反应蛋白(mg/L)
发生 TB-IRIS 组	40	34/6	38.80±12.24	42.50±36.74	4.35±2.57	6.93±3.43	96.19±15.20	223.37±102.13	33.00±6.43	76.63±50.85
未发生 TB-IRIS 组	265	223/42	44.72±14.43	72.11±76.73	4.24±2.31	6.03±3.44	99.96±21.14	119.35±108.24	32.81±6.13	68.61±42.08
t 或 χ^2 值		0.019	2.461	2.397	−0.276	−1.490	1.048	−1.089	−0.182	−0.908
P 值		0.891	0.014	0.017	0.783	0.137	0.296	0.278	0.856	0.364

2.3 TB-IRIS 年龄分布

TB-IRIS 发生率随年龄增加呈下降趋势,年轻患者 TB-IRIS 发生率明显高于年龄偏大患者。以 40 岁为界,年龄≤40 岁病例的 TB-IRIS 发生率显著高于 40 岁以上患者 TB-IRIS 的发生率($\chi^2=5.461$, $P=0.019$);以 60 岁为界,年龄≤60 岁病例的 TB-IRIS 发生率显著高于 60 岁以上患者的 TB-IRIS 发生率($\chi^2=4.003$, $P=0.045$,表 2)。

表 2 全部病例及 TB-IRIS 病例的年龄分布

年龄分布	总例数	发生 TB-IRIS 例数	TB-IRIS 发生率(%)
16~20 岁	4	1	25.0
>20~30 岁	55	10	18.2
>30~40 岁	72	13	18.1
>40~50 岁	89	10	11.2
>50~60 岁	37	4	10.8
>60 岁	48	2	4.2
合计	305	40	13.1

2.4 TB-IRIS 与结核病临床类型的关系

90 例肺结核(未合并肺外结核)病例中,发生 TB-IRIS 者 9 例(10.0%);215 例肺结核合并肺外结核患者中,发生 TB-IRIS 者 31 例(14.4%)。比较两种类型结核病患者 TB-IRIS 的发生率,差异无统计学意义($\chi^2=1.087$, $P=0.297$)。

2.5 TB-IRIS 危险因素的多因素分析

将年龄、性别、$CD4^+$ 细胞纳入模型进行 Logistic 多因素回归分析,将年龄以 40 岁分段,$CD4^+$ 细胞以 50 个/μL 分段,结果显示只有 $CD4^+$ 为影响因素,$CD4^+$ ≤50 个/μL 的患者发生 TB-IRIS 的风险是 $CD4^+$ >50 个/μL 患者的 2.061 倍(95% *CI* 为 1.019~4.168, $P=0.044$)。若将年龄以 60 岁分段,$CD4^+$ 细胞仍以 50 个/μL 分段,发现年龄、$CD4^+$ 细胞均为影响因素。年龄≤60 岁的患者发生 TB-IRIS 的风险是年龄 >60 岁患者的 4.103 倍,$CD4^+$ ≤50 个/μL 的患者发生 TB-IRIS 的风险是 $CD4^+$ >50 个/μL 患者的 2.024 倍(表 3)。

表 3 TB-IRIS 危险因素的多因素 Logistics 回归分析

影响因素	*B*	*Wald*	*OR*	95% *CI*	*P*
$CD4^+$ 细胞	0.705	3.803	2.024	0.953~17.662	0.051
年龄	1.412	3.594	4.103	0.953~17.662	0.058

2.6 TB-IRIS 临床特征

发生 TB-IRIS 的 40 例患者在 ART 开始后均出现发热症状,且多为高热,体温≥39.0 ℃者 34 例(85.0%),仅 6 例(15.0%)体温未达 39.0 ℃;部分出现咳嗽、咳痰加剧和/或伴浅表淋巴结肿痛、活动后气促;TB-IRIS 发生时间约为 ART 治疗后 2 周(4~25 d)。

发生 TB-IRIS 的患者中,不同治疗前 $CD4^+$ 细胞计数与 ART 治疗后 TB-IRIS 的出现时间及症状持续时间未见明显关联性。无论 $CD4^+$ 细胞计数≤50 个/μL 还是 >50 个/μL,ART 治疗后 TB-IRIS 的出现时间及症状持续时间均非常接近(表 4)。

表 4 不同 $CD4^+$ 细胞计数患者 TB-IRIS 症状出现时间及持续时间($d, \bar{x}\pm s$)

时间	$CD4^+$ ≤50 个/μL ($n=29$)	$CD4^+$ >50 个/μL ($n=11$)	*P*
ART 治疗后 TB-IRIS 出现时间	13.34±5.94	13.64±7.00	0.896
TB-IRIS 症状持续时间	17.21±9.48	14.91±9.75	0.501

2.7 发生 TB-IRIS 者与未发生 TB-IRIS 者 ART 治疗后不同时期 $CD4^+$ 细胞增长值比较

随访 ART 治疗后不同时间段 $CD4^+$ 细胞增长值,结果发现 ART 治疗半年内,发生 TB-IRIS 者比未发生 TB-IRIS 者 $CD4^+$ 细胞增长更明显,但差异无统计学意义($P>0.05$);而 ART 治疗 1 年后,两组患者 $CD4^+$ 细胞计数增长值相近(图 1)。在发生 TB-IRIS 的 40 例病例中,治疗前 $CD4^+$ 细胞 >50 个/μL 者,发生 TB-IRIS 时 $CD4^+$ 细胞增加更明显,增长值中位数达 225(98~372)个/μL,而 $CD4^+$ 细胞≤50 个/μL 者发生 TB-IRIS 时 $CD4^+$ 细胞增长值中位数仅为 59(40~117)个/μL;两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

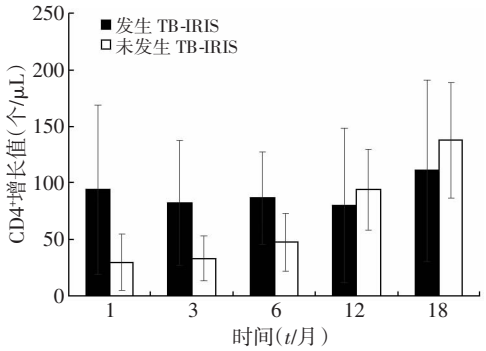


图1 发生 TB-IRIS 者与未发生 TB-IRIS 者 ART 治疗后不同时期 CD4⁺细胞增长值比较

2.8 TB-IRIS 病例预后分析

全部 40 例 TB-IRIS 病例住院治疗期间除维持原来抗结核及 ART 方案外,还根据病情适时给予糖皮质激素或非甾体类抗炎药物治疗。38 例(95.0%)预后良好,体温逐渐恢复正常,症状好转后出院。其中,11 例(27.5%)患者除维持原来抗结核及 ART 方案外未给予特殊治疗,体温自行恢复正常,体温恢复所需时间(8.5±4.0)d;4 例(10.0%)经非甾体类抗炎药物治疗后体温恢复正常,所需时间(6.0±2.2)d;23 例(57.5%)经非甾体类抗炎药物治疗后体温下降不明显,再经糖皮质激素[强的松 1.0~1.2 mg/(kg·d)或地塞米松 0.2~0.3 mg/(kg·d)]治疗后体温恢复正常,体温恢复所需时间(6.6±4.5)d(表 5)。40 例中有 2 例死亡,病死率 5.0%,死亡原因是患者在诊断 TB-IRIS 后出现其他机会性感染,1 例发生新型隐球菌性脑膜炎,另 1 例发生重症肺炎。

3 讨论

TB-IRIS 发生率的报道差异较大,总体发生率为 8%~43%[5-8],甚至可高达 54%[9]。差异的主要原因与患者的流行病学背景、ART 治疗时机甚至与 TB-IRIS 定义有关。本组 305 例 HIV/TB 双重感染者均为近 5 年来本院收到的住院患者,ART 治疗前已经给予规范抗结核治疗 2 周左右,而 TB-IRIS 发生率仍达 13.1%,表明 TB-IRIS 在此类患者治疗过程中确为十分常见的临床现象。有回顾性研究发现基线时低 CD4⁺细胞计数[5-6,10]、抗结核治疗后过早启动 ART、治疗后 CD4⁺细胞大幅度增长是 TB-IRIS 发生的高危因素[6,9-11]。本研究结果亦证实治疗前 CD4⁺细胞计数过低是 TB-IRIS 发生的危险因素,治疗前 CD4⁺细胞计数≤50 个/μL 者 TB-IRIS 发生率明显高于 CD4⁺细胞>50 个/μL 者。以往研究并未发现年龄与 TB-IRIS 发生存在关联性。本研究表明,TB-IRIS 多发生于年龄较轻患者,多因素分析显示 60 岁及 60 岁以下患者 TB-IRIS 发生风险显著高于 60 岁以上的年老患者,因此我们认为年龄可能是 TB-IRIS 发生的危险因素。这可能与年轻患者经 ART 治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞数量和功能恢复较快,从而对结核菌抗原产生较强免疫反应有关。曾有国外研究发现低体质量指数[11]、合并其他机会性感染、低血红蛋白亦是 TB-IRIS 发生的潜在危险因素[6,9,12-13],但本组病例中未发现发生 TB-IRIS 者血红蛋白及外周血白细胞计数低于未发生 TB-IRIS 的患者。

文献[4]认为 TB-IRIS 多出现于 ART 治疗开始后 3 个月内,但 Narendran 等[9]研究发现 HIV/TB 双重感染者发生 TB-IRIS 与启动 ART 治疗的时间间隔为 10(7~16)d。本组病例中 TB-IRIS 发生时间为 ART 启动后 14(4~25)d,无 1 例发生在 ART 治疗 1 个月之后。因此,我们认为多数 TB-IRIS 发生于 ART 治疗后 1 个月之内。这具有一定临床价值,提示 ART 治疗后 1 个月以上出现发热等病情加重现象,应高度警惕是否存在新发感染或结核耐药的可能性。本研究还发现治疗前 CD4⁺细胞>50 个/μL 者较 CD4⁺细胞≤50 个/μL 者出现 TB-IRIS 时 CD4⁺细胞增长值更高,提示艾滋病患者提早启动 ART 治疗,有助于机体免疫功能重建。

本组病例中,TB-IRIS 多表现为 39 ℃以上的高热,因此对于 HIV/TB 双重感染者 ART 治疗后短期内出现高热应警惕 TB-IRIS 的发生,及时进行鉴别诊断。本组 40 例 TB-IRIS 病例中,27 例(67.5%)经非甾体类抗炎药及糖皮质激素治疗而好转出院,11 例(27.5%)未经特殊处理而自愈,仅 2 例(5.0%)死于继发感染,提示如果处置得当,TB-IRIS 总体预后良好。本组病例中未有因 TB-IRIS 而停用抗结核和 ART 治疗者,提示中断抗结核和/或 ART 治疗不应作为 TB-IRIS 的常规选项。

虽然本组病例中发生 TB-IRIS 者短期(6 个月)内 CD4⁺细胞增长值更高,但 ART 治疗 1 年后 CD4⁺细胞增长值与是否发生 TB-IRIS 无关,提示 TB-IRIS 可能对于 HIV/TB 双重感染者免疫重建不产生明显影响。

总之,通过对本组 305 例 HIV/TB 双重感染者临床资料进行对比分析,我们发现 TB-IRIS 发生较为常见,治疗前 CD4⁺细胞计数低的患者及年轻患者更易发生 TB-IRIS;TB-IRIS 多发生于 ART 治疗开始 1 个月内;治疗前 CD4⁺细胞计数较高的 TB-IRIS 病例 ART

治疗后免疫重建较好;发生 TB-IRIS 者短期(6 个月)内 $CD4^+$ 细胞增长值更高,但中期(ART 治疗 1 年后)$CD4^+$ 细胞增长值与是否发生 TB-IRIS 无关;TB-IRIS 多表现为高热,但总体预后良好。需要指出的是,本研究为回顾性研究,且本组病例样本量有限,因此研究结论仍有待更大样本分析及前瞻性研究证实。

参考文献:

[1] Sharma S K, Mohan A, Kadhiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management[J]. Indian J Med Res, 2005, 121(4): 550 - 567.

[2] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(6): 321 - 330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2011.06.001

[3] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

[4] Bahr N, Boulware D R, Marais S, *et al*. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Curr Infect Dis Rep, 2013, 15(6): 583 - 593. DOI: 10.1007/s11908-013-0378-5

[5] Muller M, Wandel S, Colebunders R, *et al*. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(4): 251 - 261. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8

[6] Meintjes G, Rabie H, Wilkinson R J, *et al*. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy[J]. Clin Chest Med, 2009, 30(4): 797 - 810, x. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.08.013

[7] Breen R A, Smith C J, Bettinson H, *et al*. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection[J]. Thorax, 2004, 59(8): 704 - 707. DOI: 10.1136/thx.2003.019224

[8] Narita M, Ashkin D, Hollender E S, *et al*. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(1): 157 - 161. DOI: 10.1164/ajrccm.158.1.9712001

[9] Narendran G, Andrade B B, Porter B O, *et al*. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63541. DOI: 10.1371/journal.pone.0063541

[10] Zaidi I, Peterson K, Jeffries D, *et al*. Immune reconstitution inflammatory syndrome and the influence of T regulatory cells: a cohort study in The Gambia[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39213. DOI: 10.1371/journal.pone.0039213

[11] Letang E, Miro J M, Nhampossa T, *et al*. Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16946. DOI: 10.1371/journal.pone.0016946

[12] Worodria W, Menten J, Massinga-Loembe M, *et al*. Clinical spectrum, risk factors and outcome of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with tuberculosis-HIV coinfection[J]. Antivir Ther, 2012, 17(5): 841 - 848. DOI: 10.3851/IMP2108

[13] Ratnam I, Chiu C, Kandala N B, *et al*. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(3): 418 - 427. DOI: 10.1086/499356

(**收稿**:2016-01-22;**修回**:2016-04-07)

(编辑 王 红)