

艾滋病合并结核病在发生学上的研究进展

Research Progress in Etiopathology of AIDS Complicated with Tuberculosis

覃洪强

QIN Hong-qiang

(广西田阳县疾病预防控制中心, 广西田阳 533600)

(Center for Disease Control and Prevention, Tianyang, Guangxi, 533600, China)

摘要:从流行病学、免疫学、临床表现与诊治、抗结核预防疫苗研制几个方面综述艾滋病(AIDS)合并结核病在发生学上的研究进展,为控制 AIDS 合并结核病发生提供参考。

关键词:艾滋病 艾滋病病毒 结核病 发生学

中图分类号:R512.91,R52 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-7378(2011)03-0257-06

Abstract: Research progress in etiopathology of AIDS complicated with tuberculosis from the several aspects including epidemiology, immunology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, and the development of anti-tuberculosis vaccine development, is reviewed and the reference for the control of AIDS complicated with tuberculosis is provided.

Key words: AIDS, HIV, tuberculosis, etiopathology

由艾滋病病毒(HIV)与结核分枝杆菌(MTB)引起的艾滋病(AIDS)和结核病, AIDS 合并结核病由于两病的相互促进、恶化可以迅速导致死亡^[1]。近十几年来的资料证实, AIDS 的流行和 AIDS 所引起 HIV 感染容易合并结核病已成为事实。 AIDS 和结核病都是传染病, 同属于细胞免疫性疾患。 AIDS 是由 HIV 引起多种条件性(机会性)感染和某些罕见肿瘤为特征的严重传染病^[2], 容易并发结核病, 结核亦是 HIV 感染的第一位死因。反之, 结核病患者具有不良行为者亦易并发 HIV 感染或 AIDS。鉴于 AIDS 合并结核病的疫情严重、发展迅速, 给患者的健康和生命造成严重威胁, 医学界和舆论界均赋予极大重视, 科研工作积累了大量资料, 对 AIDS 和结核病的并发机制已日渐明朗。

1 流行病学的研究

美国的洛杉矶、纽约、旧金山等地的研究人员在

20 世纪 70 年代, 先后发表了较多病例的论文, 均论及了获得性免疫综合征的概念。阐明这些患者的共同点: (1) 男子同性恋者; (2) CD4⁺ T 细胞减少, 多形白细胞增多; (3) 貌似健康的男青年, 有夜间突发性呼吸窘迫症发作, 带有鼻翼扇动和口唇青紫, 其中有的经抢救后症状缓解, 部分患者症状可以自动消失。当即引起医学界的高度重视, 认为是新病征。到 20 世纪 80 年代, 美国的结核病疫情动态发生了变化, 不如既往按每年递降 7% 的速度下降; 至 20 世纪 80 年代中期可见到轻度上升; 20 世纪 80 年代后期则以每年 3%~5% 的速度递增。有识之士明确认为美国的结核病疫情回潮了。并指出: AIDS 的发生与结核病的回潮绝不是偶然的, 而可能有关联。 HIV 感染或 AIDS 患者并发结核病的出现, 证实了这种观点, 并进一步证实了两者的密切相关性。

1982 年 9 月美国 CDC(疾病控制中心)正式以“获得性免疫缺陷综合征”为该病命名。1983 年第 1 株 HIV-1 病毒分离成功, 并被确认为艾滋病病因, 1984 年建立起血清检测方法, 明确病毒在机体中的作用部位。当时, 美国已确诊的艾滋病人数从 1981 年的 259 例激增到 1984 年的 5514 例, 紧迫的流行

收稿日期: 2011-03-26

修回日期: 2011-05-13

作者简介: 覃洪强(1956-), 主管医师, 主要从事结核病防治工作。

形势迫使美国公共卫生部门向全世界发出紧急预防艾滋病的警报。WHO(世界卫生组织)艾滋病规划执行主任默森称:20世纪80年代中期 HIV 尚未在亚洲流行,可是如今南亚和东南亚已经有 200 万名以上 HIV 感染者,许多病例是近年来发生的,中国也存在艾滋病流行的危险因素,预计亚洲 HIV 感染人数很快超过非洲。WHO 认为,亚洲地区结核病控制正面临一个非常重要的时期,今后结核病疫情的好转或恶化将取决于从现在起是否迅速加强国家结核病控制规划^[3]。

1989 年 Vidmar 报道:在斯洛文尼亚的有症状的 14 例 HIV 感染者中,合并肺结核的 6 例,肺外结核的 1 例,并发率 50%^[4]。1990 年 Goodman 报道:在旧金山市血浆检测阳性的 HIV 感染者中,约有 30% 的并发结核病,当地的另一个组人群,患有 AIDS 者并发结核病的 25%^[5]。

据专家估计,1996 年 6 月底全球累计有 2790 万人是 HIV 感染者,到本世纪末将达到 3000 万至 4000 万^[6]。这些感染者中有不足 5% 的人将于 2 年内、20~25% 的人将于 6 年内、50% 的人将于 10 年内发展成为 AIDS 病人,而撒哈拉以南的非洲、南亚及东南亚地区将是今后的主要流行区。南亚及东南亚诸国中 HIV 感染最高的首推泰国、印度和缅甸,而越南和柬埔寨也是近数年 HIV 感染率上升最快的国家。专家们警告说,目前亚洲某些地区 HIV 蔓延之快犹如 10 年前的非洲,如不采取坚决措施,到本世纪末亚洲 HIV 感染者人数必将超过非洲,累计病例数也将是目前的 4 倍。

据专家分析,自 1996 年以来,胡志明省年轻人的结核病登记率明显升高,同时伴随儿童结核病感染危险率下降。这表明:年轻成年人中结核病登记率升高的趋势不是由于近期结核病在人群中传播的增加所造成的;更可能的原因则包括 HIV 感染的增加使更多的 MTB 感染者发展成为结核病患者或在这一年龄组内结核病传播的增加^[7]。

2001 年 Badri M^[8] 在南非结核病高发区调查 609 例 HIV 感染并发结核病患者中,5 年期间,HIV 感染者发展为 AIDS 的危险率增加 60%;而增加 AIDS 的死亡率 116%。另外,还观察到结核患者的 CD⁺ T 细胞计数 200/ml 以上者,并不增加 AIDS 的危险率。2001 年 Range 报道坦桑尼亚 1991~1998 年在 10612 名结核病患者中 HIV 感染的并发率为 44%,较既往的 32% 有明显增多。

全球结核病新病例数在逐渐增多,结核病流行

形势严峻。1990 年为 660 万例,2000 年为 830 万例,2006 年 924 万例,2007 年达 927 万例;主要集中在亚洲(55%)和非洲(31%),依次为中东(6%)、欧洲(5%)、美洲(3%);前 5 位国家是印度 200 万例,中国 130 万例,印度尼西亚 53 万例,尼日利亚 46 万例,南非 46 万例;2007 年 927 万新病例中 137 万例(15%)HIV 阳性,79% 在非洲地区,11% 在东南亚。结核病患者数未见减少,由于 HIV 的流行使结核病死亡仍居高位,2006 年患病例数为 1390 万例,2007 年为 1379 万例;2007 年结核病死亡 176 万例,其中 46 万例为 HIV 阳性病例(26%),2007 年 200 万 HIV 阳性病例中 23% 死于结核病^[9]。

2 免疫学的研究

MTB 感染主要介导细胞性免疫,MTB 感染是否存在和消失,主要取决于细胞性免疫健全与否^[10]。由于 HIV 感染具有破坏免疫系统的能力,使循环中 CD4 细胞即辅助性淋巴细胞数量进行性降低,CD4 细胞功能降低,细胞因子 IL-2、IFN- γ 生成减少。因此细胞对 MTB 抗原应答能力严重受限,MTB 是免疫扼制下的条件致病菌,所以 HIV 感染就成为导致结核病内源性复燃或外源性再感染的最大危险因素。HIV/AIDS 流行结果,使发达国家本已接近控制的结核病开始回升,在发展中国家使本来下降较慢的结核病下降停滞或出现回升。HIV 与 MTB 双重感染者,无论 HIV 感染在前或 MTB 感染在前,两种感染必然相互影响,相互促进。其严重性共包括:(1)一般认为 HIV(-) 的结核感染者一生中有 10% 机率发生结核病,而 HIV(+) 的结核感染者在 1 年内就有 10% 发病可能;(2)痰涂片阳性的开放性结核患者若不进行治疗 5 年内将有一半患者死亡,但是如果同时合并 HIV 感染时不进行治疗,一般可在数周或数月内死亡;(3)结核患者经合理化疗的病死率为 2%~10%,而合并 HIV 感染时虽给予合理化疗可以延长生命 1~3 年;(4)HIV 感染者合并结核病时容易产生耐多药结核病例的爆发流行;(5)结核病约占 HIV 感染者死亡率的 32%。目前全球 HIV/MTB 病例逐年增加,现在平均每年增幅已逼近 10%。

HIV 感染或 AIDS 合并结核病促进了结核免疫学的研究进展。我国多名学者于 20 世纪 80 年代后期,应用单克隆抗体对单纯活动性肺结核患者的 T 淋巴细胞亚群分别进行检测,并对程度不同的病情与检测出的 T 淋巴细胞亚群结果作了比较,发现

T4 与 T8 之比均在 1 以上,即未见 CD4⁺ 单独下降(表 1),肺结核病组与对照组相比 T4 与 T8 是同步递降的,不同病情,空洞亚组或痰菌阳性亚组与无洞亚组或痰阴亚组相比,T 细胞亚群无明显差异($P > 0.05$),详见表 2。

表 1 活动性肺结核患者 T 细胞亚群检测结果比较

著者	例数	T 细胞亚群(%)			T4 : T8
		T3	T4	T8	
马树俊 ^[11]	18	72.9±13.4	49.4±9.8	27.4±7.2	1.91±0.55
刘平 ^[12]	16	73.8±3.8	49.0±2.5	25.3±2.6	1.90±0.20
陈顺乐 ^[13]	20	61.2±7.8	41.9±5.3	27.3±6.8	1.70±0.51
吴明武 ^[14]	20	59.9±3.7	37.8±2.9	25.8±2.2	1.49±0.16
郝连杰 ^[15]	15	72.0±9.6	45.7±10.1	29.7±5.1	1.54±0.26
李长玉 ^[16]	32	60.5±6.4	42.5±2.9	28.6±4.1	1.49±0.22

表 2 活动性肺结核患者 T 细胞亚群检测结果比较*

组别	例数	T 细胞亚群(%)			T4 : T8
		T3	T4	T8	
对照组	32	60.5±6.4	42.5±2.9	28.6±4.1	1.49±0.22
试验组	69	50.2±5.3	37.9±4.1	24.3±4.9	1.56±0.38
空洞亚组	24	51.1±6.7	38.2±4.0	24.3±5.3	1.57±0.31
无洞亚组	45	49.3±4.3	37.8±3.9	23.9±5.5	1.58±0.42
痰阳亚组	27	50.0±5.4	38.2±4.0	24.3±5.2	1.57±4.1
痰阴亚组	42	650.0±5.7	37.9±4.5	24.2±4.8	1.56±0.27

*表中数据根据表 1 文献资料综合得来。

AIDS 的早期是 T4 细胞的减少,可以出现 T4 和 T8 之比低于 1.0,这亦是 AIDS 诊断根据之一。当临床学家发现 AIDS 之初,并不知病原体为何。起初分离出的伴生病毒,如巨细胞病毒、腺病毒等均不损害 T4 细胞。进一步顺着 T4 细胞减少的特点,找到了 HIV 病原体。HIV 属逆转录病毒,其繁殖的特点是在 T4 细胞内逆转录复制。复制之快实是惊人,破坏 T4 细胞严重。尽管 HIV 为弱病毒,在机体内如此肆虐,原理尚不清楚。有的学者解释,感染有多种病毒的患者,往往会导致 T4 细胞的损害;在再感染了 HIV 之后,则以损害的 T4 细胞为靶细胞,竟至杀死这种 T4 细胞。单发的 AIDS 患者,自起病始 T8 与 T4 细胞走向相反,T8 与多形核白细胞均可检出增多,解释为代偿性增多。AIDS 至中、晚期,T8 细胞亦减少。临床诊断就不能仅以 T4 : T8 低于 1.0 为依据,而应检测 T4 的绝对数。

1998 年 Bonecini-Almeida Mda G^[17] 报道 AIDS 合并肺结核患者的免疫功能改变:在 21 例 AIDS 合并肺结核或无结核病或无其他肺部感染者及另设的健康对照组中,进行肺实质内的淋巴细胞补偿。有趣的是,在所有的患者组中,肺部的自然杀伤细胞的活动性增强。至于 AIDS 结核病患者肺泡内巨噬细

胞和多形核白细胞的吞噬功能较单发 AIDS 患者的减少;并表现为吞噬和活动迟滞,甚至可以导致肺泡巨噬细胞灭活。1998 年 Montes^[18] 观察到:凡是结核新感染者,都可见到淋巴细胞的增殖,包括各个亚群。过去认为结核感染的记忆作用是由 mRNA 完成的。现在观察到 T4 和 T8 对结核均有记忆功能。无论是结核感染或结核已发病都能检测出这种有记忆的细胞数增多。2000 年 Smith S M^[19] 指出:T4 细胞分泌的 IFN- γ 与巨噬细胞之间的相互作用,可系统地完成抗结核的免疫功能已得到公认。新的科研证据表明 T8 细胞能产生保护性淋巴因子 IFN- γ 及 TNF- α ,促进上述传统吞噬细胞的功能。

HIV 感染诱导结核病的发病机理是抗结核免疫力主要由 T 淋巴细胞及巨噬细胞介导,尤其是 CD4⁺ 细胞具有主导作用。T 细胞有 2 个功能不同的亚群,它的 Th₁ 细胞产生 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-2 (IL-2)及淋巴素,并提高巨噬细胞杀菌活性和迟发型变态反应的强度。另一亚群 Th₂ 细胞产生 IL-4、IL5、IL6 及 IL-10,辅助 B 细胞生长及分化,促进体液免疫反应。Th₁ 和 Th₂ 均可产生 IL-3、粒细胞巨噬细胞刺激因子及肿瘤坏死因子(TNF- α),IFN- γ 与 TNF- α 协同又可增强巨噬细胞的抗 MTB 活性。HIV 感染后,CD4⁺ 细胞减少,使机体对 MTB 的杀伤力显著下降,MTB 大量繁殖而导致发病。Jones 等报道称 HIV(+)者易发生重症结核病,如涂阳肺结核合并肺外结核及菌血症,尤其多见 CD4⁺ 下降显著者,当患者 CD4⁺ 细胞 $> 200 \times 10^6 / L$ 组,发生菌血症为 4%,而 CD4⁺ 细胞 $\leq 100 \times 10^6 / L$ 组,则菌血症可以高达 49%。表 3 资料提示 HIV (+)结核患者的 CD4⁺ 细胞数大大低于 HIV(-)患者。

表 3 HIV(+)与 HIV(-)结核患者的血 CD4⁺ 细胞计数^[1]

报告者	年份	HIV	结核病类型	CD4 ⁺ 细胞位数 ($\times 10^6 / L$)
Shafer	1991	+	肺结核	299
Pozniak	1992	+	肺结核	251
Mukadi	1993	+	肺结核	316
Ackah	1993	+	肺结核	197
Lucus	1993	+	结核性胸膜炎	137
Barber	1990	+	粟粒结核	70
Pozniak	1992	-	肺结核	847
Mukadi	1993	-	肺结核	830
Lucus	1993	-	肺结核	824

对于结核对 HIV/AIDS 的影响,近年来的研究证明,机体感染 MTB 后可诱导 IFN- γ 、IL-1、IL-2、TNF- α 等细胞因子释放,这些因子可增强 HIV 复

制。还有报道称 MTB 细胞壁的主要成分脂阿拉伯甘露糖是 HIV 复制的有利诱导剂。Wallis 等^[20]报告 HIV/MTB 患者的血 TNF- α 水平是 HIV(+) 而无结核感染者的 3~10 倍,因此 MTB 可能是导致 HIV(+) 者发病及 AIDS 恶化及进展的一个协同因素。为此,1996 年 WHO/美国疾病控制中心已将肺结核和肺外结核作为 HIV(+) 者已发展为 AIDS 的“指向性疾病”^[1]。

HIV 阳性者结核病发病有 3 种方式:(1)内源性复燃。HIV(+) 者体内陈旧病灶复燃而发生继发性结核病。(2)外源性再感染。由于 HIV 感染者存在着免疫缺陷,即使有陈旧病灶,外源性再感染 MTB 也可造成 HIV 感染者的结核发病。此时 MTB 入侵后,可形成新病灶,由于机体缺乏免疫应答,MTB 快速繁殖而在此新感染的基础上发展为结核病。(3)原发感染。在结核疫情较低的发达国家,未受过 MTB 感染人群中的 HIV 感染者可以通过初染而发生原发结核。

随着对 T 细胞科研不断地向纵深发展,T 细胞的亚群发现越来越多,并对这些细胞分泌的淋巴因子与化学因子亦越来越多。然而许多学者提到 AIDS、结核病的免疫时,仍愿意归纳到 T4、T8 和巨噬细胞方面,这亦是有利于诸多免疫学家和临床学家的理解。如许多新发表的论文,往往会论及 T8 细胞与传染性疾患,命名为热杀手,分泌的 IFN- γ 或 TNF- α 的功能与 T4、T8 的相似^[1]。可能 T8 还有其他的分泌物和功能,我们将拭目以待。

3 临床表现与诊治问题

AIDS 或 HIV 感染合并结核病的临床表现常不典型,使临床诊断带来困难,而且容易漏诊和误诊。两者发病谁先谁后,在有一些患者中很难确定。如果在结核患者中收集血标本,检出 HIV 阳性,只能诊断两者并发。并发结核病的临床表现往往与单纯结核病不同。以肺结核为例,主要有 3 个方面^[1]:(1)并发肺结核者的结素反应常呈无反应性(nergy);(2)症状不一定是咳嗽、咳痰、胸痛、咯血起始,引起患者或医生的注意;(3)X 线检查病灶显示往往不是典型的肺结核印象。炎症样改变多于结节状;成人发病亦不一定在锁骨上下;干酪样病变和空洞少见。这种改变不可避免地会导致对结核患者的延误诊断或完全误诊。值得临床医师或预防医师的高度重视。

MTB/HIV 双重感染时,痰涂片抗酸染色(常用

Ziehl-Neelsen 染色法)MTB 检出率较低。胸片显示病灶范围较大,痰涂片 MTB 常为阴性。其可能原因主要是被吞噬于巨噬细胞内的 MTB 抗酸性减弱或消失,致使常规抗酸染色不易检出。Karstaedt 于 1998 年报道^[21]经培养确诊的成人肺结核 412 例中,HIV(-)277 例的涂阳率为 79%,而 HIV(+)185 例涂阳率只有 68%,两者差异有显著性。

结核发病的定义是以有结核分枝杆菌的感染为先决条件。既往机体有无受结核分枝杆菌的感染则靠结素的皮肤试验测知。但是 AIDS 并发结核病患者皮肤的无反应力,必然产生误导。原先许多学者倡议加试机体免疫状态的皮肤试验,如植物血凝素、刀豆素、双链菌酶等;若加试的结果阳性,即机体的免疫状态正常,结素皮肤试验结果阴性,属真阴性;如若加试结果阴性,亦即机体的免疫状态低下,结素的阴性结果属假阴性,应认为可能已有结核感染^[1]。这项操作是比较繁琐的。

1998 年 BaliKo^[22]报道,在已有结核分枝杆菌感染者出现皮肤对结素无反应性可能由 TH₂ 型造成的免疫功能偏倚。尽管这种无反应性在已受结核感染者身上出现,但其真正原因尚不清楚。在 28 例已有结核感染者和 11 名健康志愿者对照中进行试验。治疗前取 10ml 静脉血,并完成 PPD 皮试。皮试结果分为阳性和阴性两组,与健康对照共 3 组。以结素阴性组的结果与结素阳性组或健康组对比,发现阴性患者末梢血中的 IL-10 阳性淋巴细胞比率相对高,IL-12 比率明显低。3 组之间 CD4 和 CD8 阳性淋巴细胞的比率没有差异。若将患者的 X 线所见分为三级,结素阴性者的 8 例中有 7 例属 III 级(最重),而结素阳性者的 20 例中 7 例在此范畴。

用于诊断 MTB 感染的传统方法 OT(或 PPD)试验,已有 120 年以上的历史(1891 年)。由于 BCG(卡介苗)和环境分枝杆菌可以影响其特异性,重症疾病、营养不良、HIV 感染、免疫抑制剂的应用、老年人等因素可以影响其敏感性,因此仍难以确诊。

结核病的诊断不仅限于结核菌素(OT 或 PPD)试验。虽结核病症状易为 AIDS 本身或夹杂症掩盖,但是只要有呼吸系统症状即应考虑到肺结核或呼吸道的其他分枝杆菌感染。实验室检查可以得到确诊。痰液的细菌学检查或血液的结核分枝杆菌 DNA 检定是可取的。往往后者的阳性率高于前者。

目前新诊断技术的研究较多^[23,24],不少在近年可评价使用,如超亮发光二极管(LED)荧光显微镜,价格较低,可提高敏感性,缩短镜检时间。尿液分枝

杆菌脂多糖(LAM)抗原检测,有助于菌阴肺结核,儿童和肺外结核的诊断,2010年评价使用。基于噬菌体的药敏试验,直接检测标本,2d确认药物敏感性,目前为研发阶段。环介导等温核酸扩增(LAMP)技术是一种新型核酸基因扩增技术,快速,敏感和特异性高,2010年评价使用。线性探针(HAIN)技术通过检测耐INH和RFP的耐药基因,快速诊断MDR-TB(耐多药结核病),目前为评价阶段。此外,有通过抗原ESAT6和CEP10与全血细胞共同孵育,然后测 γ -干扰素量(QFT)或计数 γ -干扰素分泌细胞(TSPOT)来诊断结核感染以区别卡介苗和大部分环境分枝杆菌与MTB自然感染,并提高HIV感染者诊断结核感染的敏感性(与PPD比较)。

结核病治疗不属发生学的范畴。鉴于AIDS或HIV感染合并结核病治疗中出现一些新问题:(1)用现有的抗结核化疗虽然仍有效,但是容易复发,治愈至复发的间隔亦短;(2)易于发生多发耐药。所以有作者提及免疫治疗或抗结核化疗并用免疫治疗。目前常采用的属淋巴因子和淋巴干扰素,疗效并不理想。最近有用 TH_2 细胞因子的,可是疗效尚难确定。近年来新抗结核药物的研究^[25],主要有莫西沙星,有助于一线抗结核药物方案的优化,缩短疗程和治疗MDR/XDR(广泛耐药)结核病,2010年完成3期临床试验;二胺(SQ-109)有可能缩短疗程和治疗耐药结核病,2010年完成3期临床试验;硝基咪唑派生物(OPC-67683)对MTB的MIC很低,有望缩短疗程2个月,2010年完成3期临床试验;二芳基喹啉(TMC-207)动物试验显示很好效果,有望将新病例疗程缩短至2个月,2012年完成3期临床试验;其他尚有硝基咪唑(PA-824)吡咯(LL-3858)双呱啉(SQ-609)等。

4 抗结核预防苗的研制

美国Comstock^[26]针对AIDS或HIV感染易于并发结核病,提出接种BCG作预防。但是发现有HIV感染母亲生下的婴儿,往往可以是HIV阴性,接种BCG后,检出HIV阳性(呈显性)^[26]。在AIDS或HIV感染的人群中接种BCG后,发现有患卡介菌病者;亦有HIV感染者接种BCG后加速AIDS的发作^[26]。所以在美国,凡是AIDS或HIV流行地区,BCG接种列为禁忌。可见对新预防苗的研制更加迫切。

新的分枝杆菌作为预防苗的筛选已进行了相当

一段时期,但是一直未有定论。许多学者更热衷于结核抗原成分的分离与研制。世界各国在世界卫生组织的鼓励与组织下,对这项工作都有投入,其中尤以美国投入最多。美国对抗结核新的预防苗提出两点要求^[1]:(1)免疫效果要完满、彻底;(2)有免疫作用而不产生变态反应,避免影响对结核分枝杆菌自然感染的诊断。粗看起来,两点要求并不高。实践证明预想的方案与结果不易符合。许多国家从事此项工作已有10年,有的甚至已达10年以上。例如,取抗原成分、去除致敏物质的预防苗给动物接种后,仍能检测到变态反应,即免疫与过敏不能分开^[1]。有的学者进一步做了有趣的试验,将纯抗原成分研磨、稀释、过滤,取滤液接种在动物体内,除了检出免疫效应与变态反应外,在末梢血中还能鉴定出结核DNA的存在^[1]。结核滤过体不容忽视。

屠德华报道^[25]目前研究中较为先进的抗结核新疫苗的有病毒载体疫苗的改良Ankara病毒疫苗,此外还有改良重组BCG疫苗、蛋白亚单位疫苗和细菌为载体的疫苗。以上各种疫苗计划在2015年可进行3期临床试验。

5 结束语

目前已经完成的这些研究,对了解和掌握AIDS合并结核病在人群中的发生发展和流行情况、分析AIDS合并结核病所致的免疫发病机理至至关重要。抗结核免疫力主要由T淋巴细胞及巨噬细胞介导T4细胞分泌的IFN- γ 与巨噬细胞之间的相互作用,可以系统地完成抗结核的免疫功能已得到公认。而T淋巴细胞及巨噬细胞的免疫防护功能与MTB感染的临床结局有何关联及其影响因素等还需进一步探讨。因为这对筛选优势抗原,进行疫苗研制都是急待进行的基础研究。在临床表现与诊治问题上,由于AIDS或HIV感染合并结核病的临床表现常不典型,给临床诊断带来困难,加上诊断方法上的局限,造成容易漏诊和误诊,除了根据临床表现和X线(或CT)等检查外还要通过实验室检查,如痰液的细菌学检查或血液的结核分枝杆菌DNA检定,才能确诊。

参考文献:

- [1] 马巧,朱莉贞,潘毓萱,等. 结核病[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:436-437.
- [2] 谢惠安,阳国太,林善梓,等. 现代结核病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:431.

- [3] 宋文虎. 结核病全球告急与我国控制趋势[J]. 中华流行病学杂志, 1997, 18(2): 109.
- [4] Vidmar L. Mycopacteria tuberculosis infection in persons infection with HIV and its characteristic in HIV-infected population in slovenia[J]. Plucne Bolesic, 1989 (41): 133-136.
- [5] Goodman P C. Pulmonary tuberculosis inpatients with AIDS[J]. J Thorac Imaging, 1990(5): 38-45.
- [6] 魏承毓. 传染病再度肆虐人类的严峻现实与原因探讨[J]. 中华流行病学杂志, 1997, 18(2): 103.
- [7] Buu T N, Quy H T, Qui N C, et al. 越南城市地区年轻人患结核病的增加未影响人群结核病感染危险率的降低[J]. 国际结核病与肺部疾病杂志: 中文版, 2010, 5(3): 99.
- [8] Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2001(5): 225-232.
- [9] World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009 [M]. Geneva: World Health Organization, 2009: 411.
- [10] Slutkin G, Jeowski J, Mann J. Tuberculosis and AIDS: The effects of the AIDS epidemic on tuberculosis problems and tuberculosis programmes[J]. Bull Int Union Tuberc Lung Dis, 1986, 63: 21-24.
- [11] 马树俊. 精神分裂症病人外周血 T 细胞亚群的异常[J]. 上海免疫学杂志, 1987, 7(5): 305.
- [12] 刘平. 晚期血吸虫病患者 T 细胞变化[J]. 上海免疫学杂志, 1987, 7(1): 31.
- [13] 陈顺乐. 应用 T 细胞亚群单抗对 SLE 和 PSS 患者免疫功能的初步探讨[J]. 中国免疫学杂志, 1988, 4(1): 33.
- [14] 吴明武. 甲型病毒性肝炎患者外周淋巴细胞亚群改变及意义的探讨[J]. 中国免疫学杂志, 1988, 4(2): 94.
- [15] 郝连杰. 慢性乙型肝炎病人外周血 T 细胞亚群及血清因子的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 1988, 4(2): 96.
- [16] 李长玉. 应用单克隆抗体检测活动性肺结核病人 T 淋巴细胞亚群的研究[J]. 佳木斯医学院学报, 1989, 12(2): 128-130.
- [17] Bonecini-Almeida Mda G, Werneck-Barroso E, Carvalho P B, et al. Functional activity of alveolar and peripheral cells in patients with human acquired immunodeficiency syndrome and pulmonary tuberculosis[J]. Cell Immunol, 1998, 190: 112-120.
- [18] Montes J, Gambón-Deza F, Pacheco M, et al. Memory T lymphocytes during infection and tuberculosis infection and disease[J]. Arch Bronconeumol, 1998, 34(8): 384-387.
- [19] Smith S M, Dockrell H M. Role of CD8 T cells in mycobacterial infections [J]. Immunol Cell Biol, 2000 (78): 325-333.
- [20] Wallis R S, Helfand M S, Whalen C C, et al. Immune activation, allergic drug toxicity and mortality in HIV-positive tuberculosis [J]. Tuber Lung Dis, 1996, 77(6): 516-23.
- [21] Karstaedt As, Jones N, Khoosal M, et al. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalance [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 1998(2): 312-316.
- [22] Baliko Z. 偏颇与免疫反应活性肺结核患者感染和结核菌素信号[J]. 免疫学杂志, 1998(22): 199.
- [23] The Global Plan to stop TB. 2006-2015. Geneva, WHO/HTM/STB/2006: 35.
- [24] 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心. 结核病控制新技术: 新技术采纳引进和实施框架[S]. WHO/HTM/STB/2007. 40.
- [25] 屠德华. 迎接结核病控制的创新时代[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(3): 122.
- [26] Comstock G W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 1999, 10(3): 847-850.

(责任编辑: 邓大玉)