

# 广西2007—2012年结核分枝杆菌和艾滋病病毒联合感染患者死亡特征分析

郑志刚 唐振柱 林玫 刘飞鹰 崔哲哲 耿文奎

**【摘要】** 目的 了解2007—2012年广西结核分枝杆菌(MTB)/HIV联合感染患者死亡特征,为有效控制联合感染提供科学依据。方法 收集整理2007—2012年广西死因登记系统(VRS)中根本死因为HIV造成MTB感染死亡的个案及死因诊断为结核病(TB)的患者,核对病例在TB专报系统的实验室检测结果、诊断时间、发病时间等信息;用统计学方法统计分析病例的三间分布、死亡平均年龄、从发病到死亡时间间隔等特征。结果 2007—2012年广西VRS登记的HIV死亡患者中,203例因感染MTB死亡,MTB/HIV联合感染死亡患者占同期AIDS、TB死亡患者的平均比例为8.24%(3.94%~13.27%)和9.90%(2.56%~26.88%)。2010—2012年,MTB/HIV死亡患者占同期AIDS、TB死亡患者的平均比例上升到10.66%和22.17%;MTB/HIV联合感染死亡患者男女比例为4.21:1;平均死亡年龄为44.65(44.65±15.52)岁;从TB发病到诊断时间 $M$ 为37(94.31±206.07)d;从诊断到死亡平均间隔 $M$ 为46(165.22±282.19)d;54.68%的MTB/HIV患者在诊断TB2个月内死亡;从发病到死亡时间 $M$ 为131(257.68±340.79)d;16.26%的联合感染死亡患者被细菌学确诊为TB病例。结论 细菌学确诊的MTB/HIV患者比例少于HIV阴性TB患者;而MTB导致的联合感染死亡患者占同期AIDS、TB死亡比例较大,且近3年增加明显,需要增加抗病毒治疗覆盖面;大部分联合感染患者诊断TB后很快死亡,应尽早发现HIV患者中TB患者。

**【关键词】** 艾滋病;结核病;联合感染;死亡

**Feature analysis on patients died from co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus in Guangxi, from 2007 to 2012** Zheng Zhigang<sup>1</sup>, Tang Zhenzhu<sup>1</sup>, Lin Mei<sup>1</sup>, Liu Feiyang<sup>1</sup>, Cui Zhezhe<sup>1</sup>, Geng Wenkui<sup>2</sup>. 1 Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China; 2 Guangxi Zhuang Autonomous Region Health Authority

Corresponding author: Geng Wenkui, Email: gxnnngengwk@163.com

**【Abstract】 Objective** To understand the general feature of patients with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infectious (TB/HIV) in Guangxi, from 2007 to 2012. **Methods** Information regarding individuals that the contributory causes of death were due to MTB infection among HIV as the underlying cause of death from the Vital Registration System, together with bacterium smear or culture results, onset of TB, time that TB was diagnosed and entered an Internet base TB surveillance system was collected and checked. Data including information on time of death, age, occupation, the underlying cause of death among TB patients, bacterium distribution, average age of death, interval from onset to death, percentage of TB/HIV co-infection patients among all the patients etc, were all analysed. **Results** 203 patients died from HIV associated with TB from the Guangxi Vital Registration System were identified between 2007 and 2012. The average percentage of TB/HIV co-infection cases accounted for 8.24% (ranging from 3.94% in 2007 to 13.27% in 2012) among all the deaths of HIV infection while it accounted for 9.90% (ranging from 2.56% to in 2007 to 26.88% in 2012) among patients with MTB infection in the same period. The average percentage of deaths from TB/HIV co-infection in 2010 and 2012 accounted for 10.66% (ranging from 8.83% to 13.27%) and 22.17% (ranging from 20.60% to 26.88%) among patients died of HIV and TB infection respectively. The male-female ratio was 4.21 for 1, with the average age of death as 44.65 (44.65±15.52) years; median time from TB symptoms onset to diagnosis as 37 (mean 94.31, standard deviation 206.07) days, record as (94.31±206.07); median time from diagnosis to death as 46 (165.22±282.19) days, 54.68% TB/HIV patients died within two

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.017

作者单位:530028 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(郑志刚、唐振柱、林玫、刘飞鹰、崔哲哲);广西壮族自治区卫生厅(耿文奎)

通信作者:耿文奎, Email: gxnnngengwk@163.com

months of being diagnosed with TB and the median time from TB symptoms onset to death as 131 (257.68 ± 340.79) days. 16.26% of the TB/HIV cases were bacterium confirmed TB cases.

**Conclusion** Compare to those TB patients without HIV, less bacterium evidence was found in TB/HIV patients. High burden caused by HIV disease was seen if they were co-infected with TB. An increasing proportion of deaths was noticed among patients co-infected with HIV and TB in the last three years, suggesting that the coverage of antiretroviral therapy be scaled up together with the strengthening of the capability on early TB case-finding among people live with HIV.

**【Key words】** HIV/AIDS; Tuberculosis; Co-infection; Death

HIV感染是结核病潜伏感染者或新感染结核分枝杆菌(MTB)者发展为活动性结核的危险因素, HIV抗体阳性者发展为活动性结核的危险性是HIV抗体阴性者的20~37倍<sup>[1,2]</sup>。结核病(TB)是HIV/AIDS最常见的机会性感染<sup>[3]</sup>;在全球艾滋病死亡患者中, MTB感染导致的死亡约占1/4<sup>[4]</sup>。2012年, WHO估计全球约有110万MTB/HIV联合感染患者(TB/HIV), 占TB患者总数的13%, 其中75%在非洲。在130万死亡的TB患者中, HIV抗体阳性者占23%<sup>[5]</sup>。我国是41个TB/HIV高负担国家之一, WHO根据我国294个HIV高流行县区监测结果, 估计约34%的TB患者接受过HIV检测, HIV抗体阳性率为1.9%。广西地区艾滋病疫情较重, 每年报告活动性TB约40 000例, 是MTB/HIV联合感染高负担地区, 因此, 分析TB/HIV死亡特征对AIDS和TB的影响具有公共卫生学意义。

## 对象与方法

1. 研究对象: TB/HIV联合感染死亡患者个案信息来源于广西2007—2012年死因登记系统(VRS)报告卡; 患者TB实验室诊断结果、发病时间和诊断时间来源于TB专报系统。在VRS中, 2007—2012年有2 465名HIV患者死亡。在所有因HIV死亡的患者中, 分别筛选“根本死因为HIV造成的MTB感染患者”、直接导致死亡的疾病和其他疾病诊断为肺结核、结核性脑膜炎、结核性胸膜炎、淋巴结核等因MTB感染导致的TB死亡患者, 删除重复个案后, 共有203例确定为TB/HIV死亡患者。

### 2. 研究方法:

(1)信息收集: 在TB专报系统收集研究对象实验室检测信息, 死亡平均年龄, 从发病、诊断到死亡时间间隔, 细菌学检测结果等。

(2)指标定义: ①TB/HIV死亡患者平均年龄: 各年度TB/HIV死亡患者年龄之和除以各年度TB/HIV死亡患者数之和, 主要用于评价TB/HIV死亡引起的疾病负担。②从发病到死亡时间间隔: TB/HIV患者从有临床症状表现开始, 到死亡的时间间隔, 体现

TB/HIV患者病程长短, 评价国家TB防治规划系统的病例发现能力、治疗能力高低。③诊断到死亡时间间隔: TB/HIV患者从诊断TB(包括实验室诊断和临床诊断)开始, 到死亡的时间间隔, 评价国家TB防治规划系统治疗能力高低和抗病毒治疗覆盖面大小。④占HIV、TB死亡患者比例: 各年度TB/HIV死亡数除以各年度TB、HIV死亡患者数所得的百分数。该比例越大, 说明因MTB/HIV联合感染导致的死亡负担越重。

3. 统计学分析: 采用SPSS 17.0软件进行分析。主要指标包括死亡患者的三间分布、死亡平均年龄、从发病到死亡时间间隔等, 采用 $z$ 检验和同期HIV死亡年龄比较,  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况: 2007—2012年共203名患者死于TB/HIV, 其中男性164名, 女性39名, 男女性别比为4.21:1; TB/HIV死亡人数先上升后降低, 2010年最高, 之后小幅下降; 文化程度为中学者占48.28%, 小学者占26.60%; 职业为农民者占37.93%, 待业者占29.06%; 婚姻状况已婚者占59.61%, 未婚者占22.66%(表1)。

2. TB/HIV和HIV死亡患者年龄比较: 2007—2012年TB/HIV死亡患者平均年龄从2007年的36.55岁增大到2009年的46.22岁, 此后2012年减小到45.86岁(表2)。TB/HIV各年龄组死亡比例: 0~岁组<1%, 20~岁组占13.79%, 30~岁组占30.54%, 40~岁组占19.21%、50~岁组占14.78%、60~岁组约占20%。与HIV死亡年龄比较: 去除TB/HIV死亡病例后, 同期HIV患者死亡平均年龄为42.41(42.41±15.60)岁; 比同期TB/HIV死亡患者年龄小2.24岁, 差异有统计学意义( $z=4.61$ ,  $P<0.01$ )。HIV患者死亡平均年龄逐年增大, 由2007年38.95岁增至2012年47.10岁(表2)。

3. TB/HIV占同期HIV感染和活动性TB死亡患者的比例: 2007—2012年, TB/HIV死亡患者占同期HIV感染和TB死亡患者平均比例分别为8.24%和

表 1 2007—2012 年广西 TB/HIV 死亡患者一般情况

年度	死亡例数	文化程度(例)					职业(例)						婚姻状况(例)				
		中学	小学	文盲	大学及以上	不详	农民	待业	工人	家政	干部	其他	已婚	未婚	离婚	丧偶	不详
2007	11	4	4	0	1	2	2	4	4	0	1	0	8	1	1	1	0
2008	22	9	6	0	0	7	2	8	7	1	1	3	14	6	1	0	1
2009	23	10	7	1	0	5	9	5	4	0	0	5	13	4	5	1	0
2010	55	30	9	0	4	12	20	16	5	2	4	8	37	10	4	3	1
2011	49	21	18	2	1	7	21	16	0	2	1	9	28	13	4	4	0
2012	43	24	10	5	0	4	23	10	4	4	0	2	21	12	5	4	1
合计	203	98	54	8	6	37	77	59	24	9	7	27	121	46	20	13	3

表 2 2007—2012 年广西 TB/HIV 和 HIV 感染死亡患者平均( $\bar{x}$ )年龄和标准差( $s$ )分布

年度	HIV 感染患者死亡年龄(岁)		TB/HIV 死亡年龄(岁)	
	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$
2007	38.95	15.74	36.55	8.54
2008	39.67	14.20	38.50	14.54
2009	41.02	15.88	46.22	15.85
2010	42.87	15.68	46.11	15.72
2011	44.09	14.91	45.80	15.66
2012	47.10	16.30	45.86	16.16
均值	42.41	15.60	44.65	15.52

9.90%;2007—2009 年 TB/HIV 死亡占 HIV 感染死亡比例不高,2010 年增至 11.00%,2012 年增至 13.27%。2010 年以后,TB/HIV 死亡占 TB 患者死亡比例显著上升,2010—2012 年分别为 20.60%、20.76%和 26.88%(表 3)。

表 3 TB/HIV 死亡占同期 HIV 感染和 TB 死亡患者比例

年度	HIV 感染	TB	TB/HIV	TB/HIV 死亡	TB/HIV 死亡
	死亡人数	死亡人数	死亡人数	占 HIV 感染死亡人数比例(%)	占 TB 死亡人数比例(%)
2007	279	430	11	3.94	2.56
2008	385	590	22	5.71	3.73
2009	422	367	23	5.45	6.27
2010	500	267	55	11.00	20.60
2011	555	236	49	8.83	20.76
2012	324	160	43	13.27	26.88
合计	2 465	2 050	203	-	-

4. 从 TB 发病到诊断、死亡和 TB 诊断到死亡时间间隔:2007—2012 年 TB/HIV 死亡患者从 TB 发病到诊断时间  $M$  为 37(94.31 ± 206.07)d。44.33% 的 TB/HIV 患者从出现症状 1 个月之内诊断 TB,65.02%、73.40% 患者分别在 2 个月和 3 个月内诊断 TB,0.4% 超过一年诊断。从诊断到死亡平均间隔  $M$  为 46(165.22 ± 282.19)d,54.68% 的 TB/HIV 患者在诊断 TB 2 个月内死亡。从发病到死亡时间  $M$  为 131(257.68 ± 340.79)d,17.24% 患者发病 1 个月内死亡,60.59% 发病半年内死亡。2010 年 TB/HIV 死亡患者发病到死亡、诊断到死亡间隔最长,2011 年缩短幅度较大,2012 年则有所加长(表 4)。

5. 实验室细菌学确诊:203 例 TB/HIV 死亡患者

表 4 TB/HIV 患者从结核发病、诊断到死亡时间间隔

年度	结核发病到死亡时间(d)		结核诊断到死亡间隔(d)	
	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$
2007	228.82	284.90	87.55	109.69
2008	190.91	299.44	140.36	277.21
2009	269.22	309.23	200.74	277.89
2010	338.25	358.78	246.31	341.94
2011	201.35	381.57	104.57	273.94
2012	254.21	312.39	144.21	221.85
均值	257.68	340.79	165.22	282.19

中,33 例经痰标本涂片、培养后呈阳性结果,细菌学确诊阳性患者比例占 16.26%(33/203)。

## 讨 论

根据最近国际疾病分类标准,HIV/AIDS 因 TB 死亡时,HIV 是基础死因,TB 是辅助死因,需要归类到 HIV 死亡病例中<sup>[6]</sup>。因此 VRS 是 HIV 阳性 TB 患者较好的信息来源<sup>[5]</sup>。我国 VRS 覆盖了大部分市、县(区),求报告死亡病例 3 个直接死因和其他导致死亡的疾病。2011 年,WHO 首次预测全球 TB 疾病负担时就采用了我国的 VRS 数据<sup>[7]</sup>,说明该数据可信性较高。

艾滋病流行导致 MTB/HIV 联合感染是控制 TB 的三大挑战之一;在 HIV 阳性患者中,MTB 感染是导致死亡的首要病因<sup>[3,8]</sup>,全球约 25% 的 HIV 死亡由 MTB 引起。本研究发现,广西 TB/HIV 死亡患者占同期 HIV 感染、TB 死亡的平均比例分别为 8.24% 和 9.90%,近 3 年来分别上升至 10.66% 和 22.17%。特别 2009—2012 年间,TB/HIV 死亡占同期 HIV 感染死亡的平均比例上升了 7.8 个百分点;占同期 TB 死亡的平均比例则逐年升高,2009—2012 年由 6.27% 上升到 26.88%,上升了 20 个百分点;2012 年所占 TB 死亡的比例超过了全球水平(23%)。上述结果提示广西 TB/HIV 患者死亡问题严峻。

广西 TB/HIV 患者死亡平均年龄为 44.65 岁,比同期平均期望寿命少 30.46 岁<sup>[9]</sup>,因联合感染死亡导致的生命损失年增加了艾滋病疾病负担。TB/HIV 死亡患者比同期 HIV 患者死亡平均年龄大且差异有

统计学意义,主要原因是部分婴儿因垂直传播感染 HIV 而死亡,降低了 HIV 死亡患者的平均寿命;由于 <15 岁儿童诊断 TB 存在困难,该年龄段的 TB/HIV 患者所占比例低。广西 HIV 传播方式以性传播为主,本研究发现 TB/HIV 死亡比例最高的年龄组是 30~40 岁组,符合 HIV 性传播为主要方式的特点。

从发病、诊断到死亡的时间,体现了发现患者及治疗覆盖和能力的水平。本研究结果提示,广西 TB/HIV 死亡患者从 TB 发病到诊断  $M=37$  d,接近泰国<sup>[10]</sup>、埃塞俄比亚<sup>[11]</sup>等国报告的数据;时间较尼日利亚<sup>[12]</sup>、我国云南省<sup>[13]</sup>等地短,比我国其他省<sup>[14,15]</sup>、赞比亚<sup>[16]</sup>、越南<sup>[17]</sup>和印度<sup>[18]</sup>长。本研究还提示,广西 60.59% 的 TB/HIV 患者在 TB 发病后半年内死亡;54.68% 的患者在诊断 TB 后 2 个月内死亡,与 Akksilp 等<sup>[19]</sup>、Cain 等<sup>[20]</sup>的研究结果类似,提示 TB/HIV 患者的抗病毒治疗(ART)面临严峻挑战。

ART 是减少 HIV 阳性人群中 TB 发病和死亡的有效干预因素,ART 可以减少 65% 的联合感染个体发展为 TB 患者<sup>[21]</sup>。WHO 最新 ART 指南把接受 ART 的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞计数从原来  $\leq 350$  cell/mm<sup>3</sup> 提升到 500 cell/mm<sup>3</sup>,并建议所有 TB/HIV 患者尽早开始 ART 而不考虑 CD<sub>4</sub> 细胞计数<sup>[22]</sup>。广西三分之二的 TB/HIV 在 TB 发病后短时间内死亡,54.68% 患者在 TB 诊断 2 个月内死亡等情况给广西 ART 工作提出了更高的要求。2010 年,广西联合感染患者接受 ART 比例为 56%,排除因歧视、副作用、疗程长、经济原因等因素导致的治疗中断,能坚持 ART 的 TB/HIV 患者不足 30%。如何按照 WHO 要求尽早发现 TB/HIV 患者,提高 ART 覆盖面,延长患者寿命,减少因 TB/HIV 死亡导致的疾病负担,是广西今后 TB/HIV 控制工作需要优先考虑的问题。

本研究的局限性在于选择的死亡患者均来自各省级医疗机构报告的个案,在死因监测开展不完全地区,部分因 MTB 感染死亡的 HIV 患者信息缺失,导致 TB/HIV 死亡患者占 HIV 和 TB 死亡患者的比例偏低,实际死亡年龄、发病到诊断、诊断到死亡和发病到死亡的时间间隔产生变动。为进一步评价广西 TB/HIV 死亡特征,可开展 TB/HIV 死亡人群专项调查,或应用 WHO 最新的估计 TB 在 HIV 阳性人群中死亡率的间接方法——频谱软件法进行评估。

#### 参 考 文 献

[1] Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4(4): 325-333.  
[2] Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade [J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 22(4): 683-704.

[3] Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(9): 1009-1021.  
[4] WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings[R]. Department of HIV/AIDS stop TB department World Health Organization, Geneva; Switzerland, 2011.  
[5] WHO. Global Tuberculosis Report 2013[R]. World Health Organization, Geneva; Switzerland, 2013.  
[6] International statistical classification of diseases and related health problems [M]. 10<sup>th</sup> revision (ICD-10), 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 2007.  
[7] WHO. WHO Health STATISTICS, 2013 [R]. World Health Organization, Geneva; Switzerland, 2013.  
[8] Lucejko M, Grzeszczuk A, Rogalska M, et al. Incidence of tuberculosis and mycobacteriosis among HIV-infected patients—clinical and epidemiological analysis of patients from north-eastern Poland [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2013, 81(6): 502-510.  
[9] Guangxi Statistical Bureau. Guangxi Statistical Yearbook [M]. Beijing: China Statistics Press, 2013. (in Chinese)  
广西统计局. 广西统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2013.  
[10] Rojibulstitt M, Kanjanakiritamrong J, Chongsuvivatwong V. Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(4): 422-428.  
[11] Yimer S, Bjune G, Alene G. Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross-sectional study [J]. *BMC Infect Dis*, 2005, 5: 112.  
[12] Odusanya O, Babafemi J. Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria [J]. *BMC Public Health*, 2004, 4: 18.  
[13] Lin X, Chongsuvivatwong V, Geater A, et al. The effect of geographical distance on TB patient delays in a mountainous province of China [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(3): 288-293.  
[14] Cheng G, Tolhurst R, Li RZ, et al. Factors affecting delays in tuberculosis diagnosis in rural China: a case study in four counties in Shandong province [J]. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 2005, 99(5): 355-362.  
[15] Xu B, Jiang QW, Xiu Y, et al. Diagnostic delays in access to tuberculosis care in counties with or without the National Tuberculosis Control Programme in rural China [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(7): 784-790.  
[16] Lienhardt C, Rowley J, Manneh K, et al. Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of the Gambia [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(3): 233-239.  
[17] Lonroth K, Thuong LM, Linh PD, et al. Delay and discontinuity—a survey of TB patients' search of a diagnosis in a diversified health care system [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(11): 992-1000.  
[18] Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, et al. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(9): 789-795.  
[19] Akksilp S, Karnkawinpong O, Wattanaamornkiat W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(7): 1001-1007.  
[20] Cain KP, Kanara N, Laserson KF, et al. The epidemiology of HIV-associated tuberculosis in rural Cambodia [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(9): 1008-1013.  
[21] Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001270.  
[22] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [R]. Geneva: World Health Organization, 2013.

(收稿日期: 2013-12-12)

(本文编辑: 王岚)