

# 抗逆转录病毒治疗与免疫重建炎性综合征

## Antiretroviral therapy and immune reconstitution inflammatory syndrome

周国强(ZHOU Guo-qiang)<sup>1</sup> 综述 郑煜煌(ZHENG Yu-huang)<sup>2</sup> 审校

(1 长沙市第一医院分院,湖南长沙 410011;2 中南大学湘雅二医院,湖南长沙 410011)

(1 The Branch of First Hospital of Changsha, Changsha 410011, China; 2 The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

【关键词】 艾滋病; HIV; AIDS; 抗逆转录病毒治疗; 免疫重建炎性综合征

【中图分类号】 R512.91 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-9638(2009)05-0368-06

抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)在人免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者中的应用极大地降低了 HIV 病毒载量,随之使 CD4+ 细胞上升,免疫功能恢复。这些免疫学的改变对患者是有利的,减少了机会性感染的发生,可延长生命。但经 ART 后不久,部分患者却由于对病原特异性免疫反应的失控而引起病情加重<sup>[1-2]</sup>,这被称为免疫重建炎性综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)、免疫重建综合征或免疫重建疾病(immune reconstitution disease, IRD)。IRIS 绝大多数在 ART 后 3 个月内发生。IRIS 在一些非 HIV 相关的快速恢复免疫功能的病例中亦有描述,如免疫抑制治疗撤退或癌症患者停止化疗后可发生。

### 1 IRIS 的种类

根据可能的抗原刺激,可将 IRIS 分成不同类型,包括感染性 IRIS、自身免疫性 IRIS、恶性病变性 IRIS 及其他炎症表现性 IRIS,其中以感染性 IRIS 最常见;主要与分枝杆菌感染、真菌和疱疹病毒感染相关。感染性 IRIS 包括 2 种类型:(1)“反常恶化型”,在 ART 开始后,已经得到控制的疾病反而又矛盾性地加重;(2)“暴露型”,即免疫功能恢复后,使得原先隐匿的感染出现明显临床表现,又称潜伏感染活化,例如治疗之前未发现结核的患者在 ART 后不久迅速出现症状,表现出结核性的炎性特

征<sup>[3-4]</sup>。“暴露型”IRIS 临床表现常不典型,如局限性炎症或炎症程度不典型<sup>[5]</sup>。感染性的 IRIS 可能是对正在复制的有机体或死亡的/即将死亡的有机体所发生的炎症反应,而由后者所激发的 IRIS 病原学检查常为阴性或无分化增殖能力。

### 2 IRIS 的流行病学情况

迄今虽然有多个大样本研究 IRIS 的发生率的报道,但多为单中心回顾性的研究,且为不同的诊断标准,故研究 IRIS 的发生率尚存局限性。所报道的 IRIS 总体发生率为 10%~30%<sup>[2,6-8]</sup>。最大规模前瞻性研究由 Murdoch 等<sup>[8]</sup>报道,在 423 例 HIV/AIDS 患者中,经 ART 后共有 44 人发生 IRIS,发生率为 10.40%;中位发生时间为 ART 后 48 天;最常见与结核(41%)相关。在英国<sup>[6]</sup>、塞尔维亚<sup>[9]</sup>与澳大利亚<sup>[2]</sup>3 个大规模的回顾性研究中,IRIS 发生率分别为 23%、17%、25%,中位发生时间分别为 ART 后 3 个月、4~6 个月、2 个月,最常见与疱疹、分枝杆菌、新生隐球菌相关。所报道的 IRIS 总体死亡率,在欧洲与北美多<5%,但在医疗设施及医务人员有限的地区,IRIS 的发病率及死亡率比目前报道的可能要高<sup>[10]</sup>。

### 3 发病机制

IRIS 的发病机制并不十分明确。重建免疫细胞的数量与功能、淋巴细胞的再分布、免疫缺陷、Th1/

【收稿日期】 2008-12-18

【作者简介】 周国强(1970-),男(汉族),湖南省长沙市人,副主任医师,主要从事感染性疾病研究。

【通讯作者】 周国强 E-mail:cqc5262@126.com

Th2 比值的改变、调控细胞的凋亡途径、基因易感性、抗原负荷等均可能起到一定作用。不同组合的宿主与病原体特异因素在个体中起作用,从而表现出 IRIS 的发生率、严重程度不一致。许多因素限制了我们目前的理解,因为已有报道常为小样本的研究,并且主要是回顾性的资料,有限数据使用的生物标本多为外周血,而不是病灶中或中枢淋巴组织。

HIV 感染最明确的免疫学特征是 CD4 + 细胞计数明显下降,而 ART 后出现两阶段的 CD4 + 细胞重建。治疗开始后 1~2 周至 2~3 个月为 CD4 + 细胞快速增长期,之前储留在淋巴组织的 CD4 + CD45RO + 细胞重新分布到外周血中,并且细胞凋亡也减少,使 CD4 + 细胞快速增多。在这些细胞中,ART 与杀菌功能效应(细胞毒素与巨噬细胞的活性因子产生)增加有关,可表现在对分枝杆菌抗原皮试时出现迟发性高敏反应,这种突然快速重建的免疫功能可能是 IRIS 产生的重要原因。尽管有不同的资料,但观察到的 IRIS 最常发生在 CD4 + 细胞计数值较低者( $<200$  个/ $\mu\text{L}$ )<sup>[2,11]</sup>与 ART 后快速增长者中<sup>[2,6,9,11]</sup>。

感染性 IRIS 的刺激性抗原通常可以预见,即与表面的或隐藏的病原体直接相关。而对那些非感染性疾病,如引发或重现 Grave's 病、系统性红斑狼疮 IRIS 的刺激抗原仍不明确。而且,这些 IRIS 病例的发病机制可能不同于传统意义上的感染性 IRIS。淋巴瘤与 Kaposi's 肉瘤的 IRIS,是否因肿瘤特异的抗原而非之前所熟知的感染性抗原(EBV 与 HHV8)所引起,也不明确。但较高的抗原负荷可能预示着 IRIS 的发生。临床上,那些有较多基础疾病者似乎更易发生 IRIS,尤其是包含有分枝杆菌与隐球菌感染者<sup>[11-13]</sup>。是否存在抗原特异性的触发反应仍有待进一步研究。

尽管存在着争议,但有证据表明,在 HIV 感染进展中存在着缺陷或不适当的调节性 T 细胞。自身免疫现象与非病原体相关的胃肠病理学提供了在 HIV 感染者中间接存在调节性 T 细胞缺陷的依据。有报道,在 HIV 感染者 T 细胞中,CD4 + CD25 + 完全不表达 Foxp3<sup>[14]</sup>,提示调节性 T 细胞缺失,增强了上述观点。ART 增加了 CD4 + CD25 + Foxp3 调节性 T 细胞,并强烈表现出 CD4 + T 细胞增殖与 CD4 + CD25 + 亚群增殖的相关性,说明调节性 T 细胞功能在 HIV 感染者中是有缺陷的。不恰当的或延迟重建免疫调节机制可能使得患者不能控制抗原特异性反应<sup>[15]</sup>。而其他文献也报道,ART 后具有

调节 T 细胞表型的循环 T 细胞比例仍然很高<sup>[16-17]</sup>。因此,明确调节性 T 细胞在 IRIS 发病机制中的作用仍需进一步研究。

尽管 HIV 感染具有 CD4 + 细胞消耗特征,但所有的固有与获得性免疫细胞均存在不足,许多是依赖于 CD4 + 细胞的影响。因此,将 ART 引起的免疫功能恢复归因于 CD4 + 细胞或其他细胞的证据仍不充分。减弱的巨噬细胞功能,如趋化作用降低,改变对微生物的约束力、噬菌作用的缺陷,影响抗原加工、微生物活性与分泌白细胞介素(IL)-12 的能力变化等,在 HIV 感染者中均有表现,而 ART 对这些功能影响的报道很少见。外周血树突状细胞(pDC)和髓源树突状细胞(mDC)亚群数量在 HIV 感染者中均减少。有证据显示<sup>[18]</sup>,ART 过程中 pDC 缺陷仅部分得到恢复,而 mDC 亚群却再生得更好。由于 mDC 亚群决定后天性 Th1 反应走向,这种恢复程度的不同,可能影响 IRIS 的发生。带状疱疹、巨细胞病毒和进行性多灶性脑白质病性 IRIS 似乎与 CD8 + 细胞介导有关<sup>[19]</sup>。先天免疫功能细胞类型、趋化因子或其他前炎性介质在重建中的作用尚不清楚。

HLA 多态性、细胞因子相关基因与 IRIS 亦有关联<sup>[20]</sup>(尽管相关研究不多)。正在进行的免疫学方法研究,包括利用基因和蛋白质的方法,有可能发现其与 IRIS 发病关系的进一步线索。

目前对于 IRIS 发生的危险因素已有共识,包括:(1)开始 ART 时,低 CD4 + 细胞计数;(2)机会性感染治疗与进行 ART 间隔时间短;(3)CD4 + 细胞计数快速增长;(4)ART 后 HIV RNA 迅速下降;(5)基因因素。因而,将开始 ART 时的机会性感染播散程度及机会性感染抗原负荷作为可能的危险因素。

#### 4 IRIS 临床特征

IRIS 已被描述与一系列的感染(如分枝杆菌、真菌、病毒、原生动物、寄生虫、细菌感染)相关,也包括自身免疫性疾病、非感染炎症与恶性病变。特征如下。

4.1 肺结核 “反常恶化型”肺结核 IRIS:在 ART 之前结核已被诊断并经治疗取得了临床控制,进行 ART 后,发生更加恶化或新的临床及胸部放射线相关结核特征重现,如发热、淋巴结增大,胸部放射线显示肺浸润灶,胸腔积液。较少的表现,如冷脓肿形成及骨髓炎亦有报道。中枢神经系统出现结核瘤或发生结核性脑膜炎,提示预后不佳。此类 IRIS 中位发生时间多在 ART 后 1~4 周,较早者发生在 3 天

后,迟者发生于几年后<sup>[7,11,14]</sup>;症状中位持续时间为 57 天<sup>[21]</sup>。治疗结核后再开始 ART 者,“反常恶化型”IRIS 的发生率为 8%~43%<sup>[7-8,11]</sup>。尽管在抗 HIV 阴性者中亦有反常恶化发生,但未进行 ART 的 HIV/AIDS 患者在抗结核治疗后所发生的反常恶化较进行 ART 后的 HIV/AIDS 患者轻。发生“反常恶化型”IRIS 的危险因素中,下述几点是突出的:(1)播散型肺结核;(2)抗结核治疗不久后即开始 ART;(3)低 CD4+ 细胞计数;(4)高 HIV 病毒载量;(5)HIV 病毒载量在 ART 后快速下降;(6)CD4+ 细胞快速增长或 CD4+ /CD8+ 比率快速增长者。没有研究可以确诊“反常恶化型”肺结核 IRIS。临床诊断有赖于之前病史与排除诊断,尤其在高耐药肺结核地区,须排除耐药所引起的反常恶化。ART 后进行结核菌素皮试被推荐作为辅助诊断<sup>[2]</sup>。在一个发生 86 例肺结核 IRIS 的报道中,处理包括 26% 使用糖皮质激素,15% ART 被中断,7% 行外科处理<sup>[22]</sup>。

“暴露型”肺结核 IRIS 为患者在 ART 前的隐匿结核,在 ART 免疫重建后特别快速出现或表现炎症进展。并非 ART 后所有发生肺结核者均称为肺结核 IRIS,在肺结核高发地区,常常见到与免疫重建无关的肺结核重新活动或再感染,它们均是由于持续的免疫缺陷所致。

**4.2 非结核分枝杆菌感染** 非结核分枝杆菌感染在严重免疫缺陷的 AIDS 患者(CD4+ < 50 个/ $\mu$ L)中发生。在未进行 ART 前,此类感染典型地引起消耗性肺疾病或菌血症,如发热、胃肠病变与贫血。鸟分枝杆菌感染最常见。非结核分枝杆菌 IRIS 表现不典型,更多表现为局限性炎症疾病。“暴露型”与“反常恶化型”非结核分枝杆菌 IRIS 均有报道<sup>[5,23]</sup>,多发生于 ART 后 1~12 周,最常见表现为高热,外周淋巴结炎,肺、胸及腹腔病变,还可出现骨质破坏、脑脓肿,个别有高钙血症,可能与干扰素(INF)- $\gamma$  激活的单核巨噬细胞与肉芽组织产生过多 VitD 有关。处理原则与肺结核 IRIS 类似。Desimone<sup>[24]</sup>等提议对鸟分枝杆菌 IRIS 淋巴腺炎进行综合处理:包括恰当的抗分枝杆菌治疗,继续 ART,对疼痛性淋巴结病使用糖皮质激素,外科引流或手术切除淋巴结。

麻风分枝杆菌在 HIV/AIDS 患者中有“暴露型”IRIS 的报道<sup>[25]</sup>,报道的病例表现出炎症的逆转反应,包括在 ART 后出现皮损与神经炎。

**4.3 隐球菌感染** 隐球菌 IRIS 可表现出未暴露与未认识的感染或反常恶化的表现。“反常恶化型”隐

球菌 IRIS 在隐球菌性脑膜炎患者 ART 后发生率为 8%~31%,常发生在 ART 后 3~330 d<sup>[12]</sup>,最常表现为头痛等脑膜刺激征、颅内压增高、脑脊液或神经影像学呈脑膜炎表现,但真菌培养为阴性。其他隐球菌 IRIS 特征包括小脑炎、淋巴腺炎、纵隔炎、空泡肺炎与皮损。有报道,其病死率达 66%<sup>[26]</sup>。处理隐球菌 IRIS,除抗真菌治疗外,还包括行腰椎穿刺控制颅高压,对严重病例使用糖皮质激素。

**4.4 疱疹病毒感染** 总体上,疱疹病毒 IRIS 占相当大的比例。在 2 项研究中,大体占 50%<sup>[6,9]</sup>。单纯疱疹与带状疱疹 IRIS 引起中枢神经系统病变很少见。尽管严重难治的单纯疱疹 IRIS 有报道,但大多数单纯疱疹与带状疱疹对于标准抗病毒治疗有效。

巨细胞病毒 IRIS 眼球炎症表现包括玻璃体炎、视神经炎、黄斑水肿、葡萄膜炎,临床视觉特征有眼前漂浮物,无痛性视力下降。分辨典型的巨细胞病毒视网膜炎与巨细胞病毒 IRIS 视网膜炎,在于前者眼内缺乏炎症而后者眼内有炎症扩散。常规定期进行眼底检查(1 次/2 周)有助于诊断。应用糖皮质激素并未显示出减轻或消除巨细胞病毒性视网膜炎。

**4.5 乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染** HBV 与 HCV 相关 IRIS 表现为在 ART 后发生肝炎,少部分表现为威胁生命的双重肝炎或肝硬化。这与药物诱导的肝炎难以区分。肝组织活检,HBV、HCV 病毒载量的改变,以及血清学转换有助于诊断。

**4.6 其他病毒感染** 进行性多灶性白质脑病(PML)是 JC 病毒引起的脑脱髓鞘病。PML IRIS 亦可表现出“反常恶化型”或“暴露型”PML。脑组织活检发现血管周围强烈的单核细胞浸润炎症反应,主要为 CD8+ 细胞。除非有严重炎症反应相关的水肿和广泛病变,应尽量避免在 PML IRIS 患者中使用糖皮质激素。

有少数 ART 后发生 HIV 相关痴呆或脑炎恶化的报道<sup>[27]</sup>。这种情况的病理生理学尚难理解,作为例外,这些病例将 HIV 本身作为引起 IRIS 的激发抗原。在这几个患者中获取的组织病理检查表现出 CD8+ 毒性 T 细胞的浸润。

传染性软疣与病毒性疣也被描述有 IRIS 表现。在 IRIS 发生时,这些损害可表现更加严重或发展成炎症表现。

**4.7 自身免疫性 IRIS** 自身免疫性 IRIS 表现出新的诊断、病情复发或反常恶化。Grave's 疾病中位发生时间常在 ART 后 2 年<sup>[28]</sup>,而其他自身免疫

性 IRIS 多发生于 ART 开始几个月内。尽管其他自身免疫性 IRIS, 如类风湿性关节炎、SLE 在 ART 后均有报道, 但均较少见。

尽管结节病的病因仍不明确, 但存在 CD4 + / CD8 + 比值改变。结节病在不断进展的免疫缺陷下可以缓解。相反, ART 后, 结节病 IRIS 出现新的表现或激活之前不活动的结节病, 表现为淋巴结病、肺浸润、结节性红斑和其他丘疹或结节性皮疹。

4.8 IRIS 与恶性病变 ART 减少了 HIV 感染者 Kaposi's 肉瘤的发病率。仅通过 ART, 许多 HIV 相关的 Kaposi's 肉瘤得到部分或完全缓解。然而, 少部分患者在 ART 后出现了 Kaposi's 肉瘤 IRIS, 主要表现为炎症或已有损害的加重, 新的损害或发生淋巴水肿。ART 后 Kaposi's 肉瘤可以最先出现, 细胞毒抗肿瘤化疗可能有效。

其他恶性病变如淋巴瘤、支气管肺癌, 作为 ART 后 IRIS 在一些报道<sup>[29-30]</sup>中也有出现。

## 5 IRIS 的诊断标准

IRIS 具有以下特征: (1) 表现出非典型的临床特征或疾病过程; (2) 与 ART 有临时联系; (3) ART 后有免疫学恢复的证据。IRIS 的诊断目前尚无统一的金标准, 有不少诊断定义被推荐使用<sup>[5,31-32]</sup>, 均包含抗 HIV 阳性者在 ART 后出现免疫重建及排他性的炎症反应综合征两方面内容。其中免疫重建包括以下几方面: (1) ART 3 个月后 HIV RNA 较基值快速下降  $>1\lg$ ; (2) ART 后 CD4 + 细胞较基线值上升(可滞后于 HIV RNA 的下降); (3) 恢复对抗原的皮肤变态反应, 增加体外 T 细胞对抗原的增殖反应。排他性的炎症反应综合征包含以下内容: ART 后出现不典型的机会性感染、肿瘤、自身免疫疾病, 或原已控制良好的机会性感染又出现反常恶化, 但应排除下列情况: (1) 原有疾病治疗出现了耐药; (2) 原有疾病本身的播散或加重; (3) ART 依从性差或吸收障碍未达到药物有效的治疗量; (4) 新出现的感染或临床恶化; (5) 药物的毒副作用。上述笼统的概念有助于临床医生诊断, 但缺乏特异性, 并不能区分特定的 IRIS。针对具体不同疾病的 IRIS 诊断亦有相关参考<sup>[12,33]</sup>。

## 6 处理

目前尚罕有关于 IRIS 处理的前瞻性研究, 文献

所包含的处理证据仅从个案报道中得出。一般而言, 对于任何形式的 IRIS, 除非临床表现过于激烈, 可能危及生命, 一般没有理由停止 ART。

处理暴露型 IRIS 应着重于对暴露出的机会感染尽快进行恰当治疗。尽管可的松曾在一些暴露型 IRIS 中应用(如鸟分枝杆菌复合体), 但相关资料仍较少。

反常恶化 IRIS 要求先排除其他可能的鉴别诊断, 并确保患者对已存在的机会性感染进行恰当的治疗。绝大多数情况下 ART 可以继续, 但一些研究建议对那些可能致死或对可的松无效的 IRIS 停止 ART。然而停止 ART 的患者却面临其他机会性感染的发生及耐药的可能性, 而且停药后一旦重新开始 ART, IRIS 仍可能发生。对症支持治疗是重要的, 不同时间与剂量的糖皮质激素在许多此类患者中使用, 特别是对于那些表现严重者。IRIS 大多是自限性的, 但糖皮质激素可能使 HIV 感染者出现 Kaposi's 肉瘤与疱疹病毒的过度激活, 或表现出典型副反应, 如糖尿病、高血压。并且, 如果一旦 IRIS 诊断错误, 引起临床恶化的原因是由于耐药或其他未识别的感染, 在皮质激素应用情况下更难区分。因此, 糖皮质激素的使用须权衡利弊。其他治疗包括给予非甾体类抗炎药(NSAIDs)、冷脓肿穿刺引流或脾切除, 对高颅压性隐球菌 IRIS 进行腰穿减压等。

## 7 预防

ART 前仔细筛查机会性感染并给予恰当治疗, 可减少“反常恶化型”IRIS 及“暴露型”IRIS。在肺结核、隐球菌病中, 由于病原治疗不久很快进行 ART 为一种危险因素, 延迟 ART 至抗病原治疗结束后, 可能减少相关 IRIS 的发生。但它存在进一步加重免疫低下的危险, 导致其他机会性感染发生而增加 AIDS 相关死亡率。在发展中国家, HIV 相关肺结核的死亡率较高。鉴于 IRIS 所致死亡率相对较低, 对于在免疫功能严重低下者中为减少 IRIS 的发生率而延迟 ART 尚有争议。一项临床研究发现肺结核 IRIS 致死率  $<4.6\%$ , 故建议抗结核后早期进行 ART<sup>[34]</sup>。对于 CD4 + 细胞  $<200$  个/ $\mu\text{L}$  的患者, 目前世界卫生组织(WHO)建议在抗结核治疗开始 2 周~2 个月后进行 ART; 对于高 CD4 + 细胞计数者, 则建议要延迟 ART 开始时间。但 ART 最佳开始时间仍待前瞻性的研究决定。由于 IRIS 更

常见于 CD4 + 细胞基值低者及已确定的机会性感染者中,因此在未达到严重免疫缺陷前进行 ART,可能有利于减少 IRIS。

#### [参考文献]

- [1] Hirsch H H, Kaufmann G, Sendi P, *et al.* Immune reconstitution in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 (8):1159 - 1166.
- [2] French M A, Lanzo N, John M, *et al.* Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy [J]. *HIV Med*,2000, 1 (2):107 - 115.
- [3] Goldsack N R, Allen S, Lipman M C. Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy[J]. *Sex Transm Infect*,2003, 79 (4): 337 - 338.
- [4] John L, Baalwa J, Kalimugogo P, *et al.* Response to does immune reconstitution promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? [J]. *AIDS*,2005, 19 (17): 2049 - 2050.
- [5] French M A, Price P, Stone S F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2004, 18 (12): 1615 - 1627.
- [6] 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.
- [7] Breton G, Duval X, Estellat C, *et al.* Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2004,39 (11): 1709 - 1712.
- [8] Murdoch D M, Venter W D, Feldman C,*et al.* Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa : a prospective study [J]. *AIDS*, 2008, 22 (5) : 601 - 610.
- [9] Jevtovic D J, Salemovic D, Ranin J, *et al.* The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy [J]. *HIV Med*, 2005, 6 (2): 140 - 143.
- [10] French M A. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*,2007, 4 (1): 16 - 121.
- [11] Michailidis C, Pozniak A L, Mandalia S, *et al.* Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis[J]. *Antivir Ther*, 2005, 10 (3): 417 - 422.
- [12] Shelburne III S A, Darcourt J, White Jr A C, *et al.* The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. *Clin Infect Dis*,2005, 40 (7): 1049 - 1052.
- [13] Wendel K A, Alwood K S, Gachuhi R, *et al.* Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons[J]. *Chest*, 2001,120 (1): 193 - 197.
- [14] Oswald-Richter K, Grill S M, Shariat N, *et al.* HIV infection of naturally occurring and genetically reprogrammed human regulatory T-cells[J]. *PLoS Biol*,2004, 2 (7): E198.
- [15] Ruhwald M, Ravn P. Immune reconstitution syndrome in tuberculosis and HIV-co-infected patients: Th1 explosion or cytokine storm? [J]. *AIDS*, 2007, 21 (7): 882 - 884.
- [16] Lim A, Tan D, Price P, *et al.* Proportions of circulating T cells with a regulatory cell phenotype increase with HIV-associated immune activation and remain high on antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2007,21 (12): 1525 - 1534.
- [17] Tan D B A, Yong Y K, Tan H Y,*et al.* Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis [J]. *HIV Medicine*, 2008,9(5):307 - 316.
- [18] Finke J S, Shodell M, Shah K, *et al.* Dendritic cell numbers in the blood of HIV-1 infected patients before and after changes in antiretroviral therapy[J]. *J Clin Immunol*,2004, 24 (6): 647 - 652.
- [19] Stone S F, Price P, Tay-Kearney M L, *et al.* Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during highly active antiretroviral therapy-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment [J]. *J Infect Dis*,2002, 185 (12): 1813 - 1817.
- [20] Price P, Morahan G, Huang D, *et al.* Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases[J]. *AIDS*,2002, 16 (15): 2043 - 2047.
- [21] Huyst V, Lynen L, Bottieau E, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV/TB co-infected patient four years after starting antiretroviral therapy[J]. *Acta Clin Belg*, 2007,62 (2): 126 - 129.
- [22] Lawn S D, Bekker L G, Miller R F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals[J]. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(6): 361 - 373.
- [23] Phillips P, Bonner S, Gataric N, *et al.* Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long - term follow - up[J]. *Clin Infect Dis*,2005,41 (10): 1483 - 1497.
- [24] Desimone Jr J A, Babinchak T J, Kaulback K R, *et al.* Treatment of *Mycobacterium avium complex* immune reconstitution disease in HIV-1-infected individuals[J]. *AIDS Patient Care STDS*,2003, 17 (12): 617 - 622.
- [25] Ustianowski A P, Lawn S D, Lockwood D N. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox[J]. *Lancet Infect Dis* ,2006,6 (6): 350 - 360.
- [26] Lawn S D, Bekker L G, Myer L, *et al.* Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme[J]. *AIDS*, 2005, 19 (17):2050 - 2052.

抗菌药物后出现表皮葡萄球菌菌血症,经庆大霉素、头孢菌素、万古霉素治疗后体温正常,万古霉素使用中,再次出现高热,此时多次血培养分离到副肠系膜无色藻菌,改用青霉素治疗 2 天退热,血培养阴性;第 2 例是血透患者,出现发热,入院做血培养分离到肠系膜无色藻菌,接受奈夫西林治疗后好转;第 3 例为 2 月半龄婴儿,吸入性肺炎并多系统感染,曾用万古霉素治疗,数日后血培养出副肠系膜无色藻菌,后患儿因败血症和肺炎死亡。1988 年, Rubin 报道<sup>[4]</sup> 1 例肠系膜无色藻菌引起 1 月龄婴儿的菌血症,该患儿因肠道溃疡做手术,术后静脉高营养,由于长期置管出现表皮葡萄球菌菌血症,用万古霉素治疗,血培养分离出耐万古霉素的“链球菌”,该菌对青霉素敏感,分离出的“链球菌”经鉴定为肠系膜无色藻菌。上述报道病例及本病例均使用过万古霉素治疗,说明无色藻菌感染通常发生在应用万古霉素治疗[如应用万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MR-SA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染治疗]后,且多为无色藻菌与多种微生物的混合感染<sup>[5]</sup>。本例患者为恶性肿瘤广泛转移,体质弱,多次接受放、化疗,考虑为免疫力下降而为该菌提供了入侵机会,加之医生经验给予万古霉素治疗皮肤感染不见效后才送病原学检查,考虑为无色藻菌所致二重感染。所有的病例报道都未能确定感染的病菌来源于何处。目前尚欠缺致病因子或致病机制的研究<sup>[6]</sup>。治疗 MR-SA 及其他葡萄球菌感染时,医生常可能选用万古霉素,因此无色藻菌在临床引起的二重感染可能将

常见。提示无色藻菌具有潜在发生暴发感染的危险,也可在医院内传播。

大剂量青霉素、克林霉素或妥布霉素用于治疗无色藻菌感染已有成功报道<sup>[5]</sup>。但本院鉴定的这株无色藻菌对青霉素、克林霉素及万古霉素耐药。随着抗菌药物在临床的广泛应用,多种抗菌药物都可能出现耐药,故应及时、准确地掌握无色藻菌属的分类与鉴定。如果能明确诊断,应尽早根据药敏试验结果选择抗菌药物治疗,避免误诊而引发新一轮的感染。

#### [参 考 文 献]

- [1] Vandamme P, Pot B, Gillis M, *et al.* Polyphasic taxonomy, a consensus approach to bacterial systematics [J]. *Microbiol Rev*, 1996, 60(2): 407-438.
  - [2] Cappelli E A, Barros R R, Camello T C, *et al.* *Leuconostoc pseudomesenteroides* as a cause of nosocomial urinary tract infections [J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(12): 4124-4126.
  - [3] Horowitz H W, Handwerker S, van Gorn KG, *et al.* *Leuconostoc*, an emerging vancomycin-resistant pathogen [J]. *Lancet*, 1987, 2(8571): 1329-1330.
  - [4] Rubin LG, Vellozzi E, Shapiro J. Infection with vancomycin-resistant “*Streptococci*” due to *leuconostoc* species [J]. *J Infect Dis*, 1988, 157(1): 216.
  - [5] 李金钟. 无色藻菌属分类与鉴定新进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(3): 273-275.
  - [6] 高屹. 无色藻菌属是一种对万古霉素耐药的致病菌 [J]. *中华医学检验杂志*, 1996, 19(1): 55-58.
- 
- (上接第 372 页)
- [27] Gray F, Bazille C, Adle-Biasette H, *et al.* Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment [J]. *J Neurovirol*, 2005, 11 Suppl. 3: 16-22.
  - [28] Crum N F, Ganesan A, Johns S T, *et al.* Graves disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome [J]. *AIDS*, 2006, 20 (3): 466-469.
  - [29] Knysz B, Kuliszkiwicz-Janus M, Jele’ n M, *et al.* Non-Hodgkin’s lymphoma as a rare manifestation of immune reconstitution disease in HIV-1 positive patients. [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2006, 60: 547-551.
  - [30] Knysz B, Zalewska M, Rzeszutko M, *et al.* Lung cancer as an immune reconstitution disease in an HIV-1 positive man receiving HAART [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2006, 60: 181.
  - [31] Shelburne S A, Montes M, Hamill R J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57 (2): 167-170.
  - [32] Sotll M, Schmidt R E. Immune restoration inflammatory syndromes: the dark side of successful antiretroviral treatment [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2003, 5(3): 266-276.
  - [33] Colebunders R, John L, Huyst V, *et al.* Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10 (9): 946-953.
  - [34] Schiffer J T, Sterling T R. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44 (2): 229-234.