

# HIV感染/AIDS合并结核病的临床研究进展

陈秋菊, 陈晓红\*

哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年2月2日; 发布日期: 2023年2月9日

## 摘要

世界范围内人获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并结核病(TB)的发病率和检出率不断升高, HIV可诱导机体炎性因子分泌和体细胞免疫功能缺陷的增加, 从而增加患者感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的风险。而感染MTB可上调共受体CCR5和CXCR4的表达, 从而促进HIV病毒感染巨噬细胞和T细胞。HIV感染/AIDS合并TB患者的结核症状于免疫功能有关, 同时以Gene Xpert MTB/RIF为代表的新型分子生物学技术也具有较好的病原学诊断价值。目前, 科学规范的临床治疗、管理仍是HIV感染/AIDS合并TB首选的防控策略。因此, 本文对HIV感染/AIDS合并TB的流行病学、发病机制、临床表现及诊治等方面进行综述, 以为HIV感染/AIDS合并TB的临床防控提供一定的参考依据。

## 关键词

人获得性免疫缺陷病毒, 获得性免疫缺陷综合征, 结核病, 研究进展

# Progress in Clinical Research of HIV Infection/AIDS Combined with Tuberculosis

Qiuju Chen, Xiaohong Chen\*

The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 2<sup>nd</sup>, 2023; published: Feb. 9<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The incidence and detection rate of human acquired immunodeficiency virus (HIV) infec-

\*通讯作者。

tion/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) combined with tuberculosis (TB) are increasing worldwide. HIV can induce the secretion of inflammatory factors and the increase of somatic immune dysfunction. That increases the risk of contracting Mycobacterium tuberculosis (MTB). However, infection with MTB can up-regulate the expression of co-receptors CCR5 and CXCR4, thus promoting HIV infection of macrophages and T cells. The tuberculosis symptoms of HIV infection/AIDS patients with TB are related to immune function. Meanwhile, the novel molecular biological technology represented by Gene Xpert MTB/RIF also has good value in etiological diagnosis. At present, scientific and standardized clinical treatment and management are still the preferred prevention and control strategies for HIV infection/AIDS complicated with TB. Therefore, this paper reviews the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of HIV infection/AIDS complicated with TB, in order to provide certain reference for the clinical prevention and control of HIV infection/AIDS complicated with TB.

## Keywords

Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immune Deficiency Syndrome, Tuberculosis, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 概述

人获得性免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染/获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)和结核病(Tuberculosis, TB)在世界范围内均具有较高的发病率,是目前较为严重的公共卫生问题。AIDS和TB双重感染时,因患者存在免疫功能缺陷从而使患者病情迅速进展,病死率极高,是临床治疗中的疑难疾病[1]。因此,本文对HIV感染/AIDS合并TB的流行病学、发病机制、临床表现及诊治等方面的研究及进展进行综述。

## 2. HIV感染/AIDS合并TB的流行病学

HIV感染/AIDS患者因免疫功能缺陷可继发多种机会性感染疾病,其中TB是该类患者中发病率和致死率较高的继发感染[1]。目前,我国HIV感染/AIDS患者超过75万人,累积死亡接近24万人[2]。而继发TB感染是我国HIV感染/AIDS患者死亡的主要危险因素。流行病学调查发现,艾滋病住院患者TB感染率高达21.01%,而接受抗病毒治疗的患者TB感染率仅为6.38%,说明HIV感染/AIDS是TB发生的重要危险因素[3]。有学者调查发现,HIV感染/AIDS患者中TB继发率为11%[4]。TB是HIV感染/AIDS患者中继发感染的首位疾病,约占继发感染的38.0%[5]。我国不同省份HIV感染/AIDS患者继发TB病死率调查发现,不同省份病死率分别为17.9%和20.4%[6][7]。HIV感染/AIDS患者继发TB患者病死率为单纯TB患者的15.3倍(6.6% vs. 0.43%)[8]。而在治疗效果方面,HIV感染/AIDS患者继发TB患者一年TB治愈率明显低于无HIV感染/AIDS的人群(69.2% vs. 91.4%)[4]。

## 3. HIV感染/AIDS合并TB作用机制

HIV感染/AIDS合并TB并非单纯意义上的两种疾病合并感染,因HIV感染/AIDS患者存在免疫功能缺陷,因此极大增加了患者MTB感染风险,而感染MTB同时也可促进HIV感染/AIDS疾病的进程[9]。

### 3.1. HIV 感染/AIDS 对 TB 的影响

一方面当 HIV 病毒入侵机体后主要攻击 T 淋巴细胞(尤其是 CD4+T 淋巴细胞),引起该细胞功能异常和数量减少,从而导致细胞免疫功能缺陷[10]。另一方面 HIV 感染可影响 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子的分泌[11][12]。然而,大多数学者认为上述细胞因子对机体的免疫功能具有抑制作用,因此, HIV 病毒感染机体后可影响炎性细胞的分泌能力从而使机体感染 MTB 风险增加。对于已经感染 MTB 的患者, TB 患者的病理性标志肉芽肿为一种聚集的细胞结构,其具有抑制 MTB 活性,阻碍病毒传播和再次活化。HIV 病毒可引起肉芽肿组织密封度降低从而促进 TB 进展[13]。因此,在 HIV 感染/AIDS 合并 TB 患者中,更易形成全身性播散,出现不同器官的弥散性结核灶[14]。除此之外,也有学者研究认为在患者感染部位, HIV 病毒和 MTB 产生的物质可促进 Treg 细胞的分化和聚集,在一定程度上也增加了 HIV 感染/AIDS 患者继发 TB 的风险。但是, HIV 感染/AIDS 合并 TB 是否与 Treg 细胞功能存在相关性,暂时还缺乏充足的证据证明,仍需进行进一步的研究明确[15]。

### 3.2. MTB 对 HIV 的影响

MTB 感染也可增加机体感染 HIV 病毒的风险,但其具体作用机制尚未明确,目前部分学者研究发现, TB 患者机体内的微环境变化有利于 HIV 病毒的感染。一方面, MTB 相关产物可上调共受体 CCR5 和 CXCR4 的表达,提高 HIV 病毒感染巨噬细胞和 T 细胞的几率[16]。另一方面,当患者同时感染 MTB 和 HIV 病毒时,体内  $\beta$ -趋化因子浓度明显低于正常水平,而外周血单核细胞上的 CCR5 受体表达水平明显增加[17]。同时, MTB 可通过激活途径刺激感染 HIV 病毒载体细胞中的 HIV 大量复制,从而促进 HIV 病毒的转录和翻译,促进 HIV 病毒的增殖,使得患者病情发生恶化[18]。与此同时,也有学者研究发现, MTB 感染机体后,可通过增加数突状细胞表面去化因子受体 CXCR4 的表达量从而促进树突状细胞感染 HIV 病毒,从而促进 HIV 病毒在不同个体间的传播[19][20]。MTB 还可通过诱导 Th2 细胞的大量分化增殖从而使机体对细胞外感染更具有抵抗能力,同时也可抑制对细胞内感染的抵抗能力,从而不利于免疫系统清除细胞内存在的 HIV 病毒,有利于 HIV 病毒在机体细胞内的潜伏[21]。

## 4. HIV 感染/AIDS 合并 TB 的临床特点及诊断

HIV 感染/AIDS 合并 TB 的临床表现存在较大的个体差异,其可能表现为典型的急性、亚急性发热、咳嗽、咳痰、咯血、机体消瘦等症状,也可能隐匿起病,对临床诊断造成不利影响,在诊断中应重视患者免疫功能的抑制情况,特别是 CD4 细胞计数低于 50 个/uL 患者,此时患者肺外结核及播散性结核发生率明显升高,多缺乏典型的临床表现[22][23]。HIV 感染/AIDS 合并 TB 患者进行诊断时应结合其临床表现、实验室检查以及影像学检查等结果进行综合诊断。现阶段实验室检查方法包括: 1) 病原学方法: 主要包括 MTB 抗酸染色涂片镜检和结核菌培养。2) 免疫学方法: 主要包括结核菌素皮肤试验(Tuberculin skin test, TST)和 IFN- $\gamma$  释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)。3) 基因测序计数: 该检测方法具有耗时短,并且能够在 HIV 感染/AIDS 患者中可能存在的罕见病原体或多种病原体共同感染情况下迅速提供诊断方向[24]。有学者研究显示,基因测序技术的灵敏度和特异度与 Gene Xpert MTB/RIF 相似,可作为协助临床医生早期诊断活动性 TB 的检测方法[25]。但由于基因测序结果的最终解释缺乏统一标准,需要与患者的临床表现紧密结合,并且该检测费用较高,其社会经济学效益上有待进一步商榷[26]。4) 分子生物学方法: Gene Xpert MTB/RIF 技术具有检测时间短、对操作者要求较低等优点,可将 MTB 诊断时间由原来的 1~2 周缩短为数小时,特别是在资源相对匮乏的地区推广使用 Gene Xpert MTB/RIF 技术,可为 HIV 感染/AIDS 合并 TB 感染的快速诊断及利福平耐药检测提供快捷便利的方法[27]。Gene Xpert MTB/RIF 技术对利福平耐药具有较高的诊断价值,其灵敏度和特异度分别为百分 90 和 98%;虽然该技

术诊断可靠性较高,但其易受到标本类型和数量的影响;而该检测技术对实验室条件、操作人员技术水平要求不高,可在数小时内给出准确的结果,可有效避免普通 MTB 培养生长周期长、对实验室条件要求高以及容易延误诊断的缺陷,目前已成为世界卫生组织推荐使用的检测手段,在临床上具有较高的推广使用价值[28] [29]。

## 5. HIV 感染/AIDS 合并 TB 治疗

### 5.1. 潜伏期结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的治疗

对于 HIV 感染/AIDS (包含孕妇)合并 LTBI 患者的治疗,建议早期接受结核病预防性治疗或抗逆转录病毒治疗(Antiretroviral Therapy, ART);若密切接触活动性结核病患者,则无需考虑 TST 和 IGRA 试验结果,应立即对 HIV 患者进行预防性治疗[30];我国也建议早期即给予异烟肼进行 9 个月的预防性治疗,或者也可给予利福平治疗 4 个月或利福喷丁联合异烟肼治疗 3 个月[31]。Westreich 等研究发现[32],利福喷丁联合异烟肼治疗 3 个月治疗具有较高的有效性,且对肝脏损伤作用更低。此外,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)也推荐使用利福喷丁联合异烟肼治疗 HIV 感染/AIDS 合并 LTBI 患者。

但不容忽视的是司他夫定具有神经毒性,不建议异烟肼治疗时连用。两种药物联合使用可增加神经毒性,应联合诺福韦或齐多夫定等药物治疗[33],治疗过程中为预防神经系统损伤还应及时补充维生素 B6。而在 HIV 感染/AIDS 患者中,IPT 联合奈韦拉平可加重肝脏病理的炎症分级和纤维化程度,升高丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平,则给予上述联合用药则应密切关注患者肝功能变化[34]。

### 5.2. 活动性结核病的治疗

所有合并 TB 感染的 HIV 感染/AIDS 患者,均应及早给予抗结核治疗,随后尽快给予 ART 治疗。《中国艾滋病诊疗指南(2018 年版)》认为抗结核联合 ART 治疗可有效降低患者死亡发生率,对上述患者而言,指南建议异烟肼 + 利福平(或利福布汀) + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺四联疗法强化治疗 2 个月后,随后应给予异烟肼 + 利福平(或利福布汀)巩固性治疗 4 个月[35] [36]。Pettit 等研究认为给予含氟喹诺酮类药物可获得更高的临床收益,疗效也高于指南推荐治疗方案[37]。而 WHO 在 2017 年颁布的 DS-TB 治疗指南中则认为该类患者不宜采用含氟喹诺酮类药物。近期 Nahid 等研究认为,大剂量利福平或吡嗪酰胺可获得更高的临床收益,但其安全性仍需要验证[38]。

### 5.3. 耐药结核病的治疗

相比于非 HIV 感染/AIDS 的患者, HIV 感染/AIDS 合并 TB 患者中利福平耐药较为常见,耐药性结核病患者治疗中利福霉素类药物仅建议使用利福布汀。在 HIV 感染/AIDS 患者中也可使用贝达喹啉与德拉马尼[39]。关于药物相互作用研究认为,德拉马尼联合替诺福韦或依非韦伦或洛匹那韦/利托那韦时,无需结合患者病情调整用药剂量[40]。而关于合并结核耐药的患者的治疗时则建议在全程督导化学治疗(Directly Observed Treatment, DOT)基础上对患者药敏实验、药物可及性等进行分析后慎重选取治疗药物[41]。

### 5.4. 抗病毒药与抗结核药之间的相互作用

抗病毒和抗结核药物间互作现象较为常见,其主要机制为调控细胞色素 P450 (CYP450)活性,其中对 CYP3A4 亚型调控作用最为关键,且该物质为蛋白酶抑制剂(Proteinase Inhibitors, PI)和非核苷逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)的关键性酶。利福霉素类可作为 CYP3A4 作为高效的诱导剂,其中利福平诱导效应最高[42]。此外,利福平还可诱导 CYP2C19 和 CYP2D6 等细胞色素,



可有效促进药物转运蛋白 P 的活性, 促进 PI 的吸收、重新分布及代谢[43]。利福布汀为 CYP3A4 酶的底物[44], 则 CYP3A4 酶抑制剂可有效抑制利福布汀的功能, 而 PI 联合利福布汀时可导致其或者代谢产物异常蓄积而引起机体毒性反应[45]。在西方发达国家, 利福布汀在单纯 TB 患者治疗使用中较为广泛[46], 可代替利福平避免药物相互作用的出现。目前, 在单纯性 TB 患者治疗中仍缺乏充足的研究证明其安全性, 且利福布汀使用成本较高, 对经济较差地区而言医疗支出成本较大, 因此还需更进一步研究明确其疗效。

#### 5.4.1. 利福霉素类和 NNRTI

一项关于 1283 例抗结核治疗联合 ART 治疗的研究中, 患者分别联合服用奈韦拉平和依非韦伦治疗, 研究显示奈韦拉平组抗病毒治疗失败率为依非韦伦组的 3 倍[47]。也有调查显示, 在利福平联合 NNRTI 的用药方案中依非韦伦推荐作为首选用药, 但目前关于使用剂量尚未形成共识。Cohen 等研究发现[48], 使用利福平治疗时可减少 20%~30% 的依非韦伦使用量, 也证实使用 600 mg~800 mg 依非韦伦治疗仍具有较高的安全性和有效性[48]。现有研究表明, 60 kg 体重患者可使用标准剂量的依非韦伦, 而体重大于 60 kg 患者则需将使用量增加至 800 mg [49], 同时还应在治疗 2 周后行药物浓度监测评估使用量是否合理。

#### 5.4.2. 利福霉素类与 PI

临床治疗中不建议 PI 联合利福平, 因此采用 ART 方案时推荐使用依非韦伦或利福布汀。利福布汀具有促进 PI 代谢的作用, 但利托那韦则可抑制上述作用。因此, 也就提示采用利托那韦强化 PI 时使用量维持不变, 但给予利福布汀治疗时使用量应降低至 150 mg, 但目前该治疗方案尚缺乏充足循证医学证据支持, 临床采用该治疗方案时也需监测 PI 含量从而评估药物使用剂量的合理性。

#### 5.4.3. 利福霉素类与 NRTI

NRTI 与利福平的药代动力学间的相互作用并未表现出明显的临床影响, 但研究中已证实对病毒的清除作用不如含有 NNRTI 的 ART [50]。

### 5.5. ART 与抗结核治疗药物的肝毒性

研究显示, 与 ART 有关的严重药物性肝脏损伤的发生率约为 10%, 危机患者生命安全的不良时间发生率约为 2.6 次/100 人年[51]。目前, 我国抗结核药物性肝脏损伤发生率约为 9.5%~10.6% [52]。调查表明, 因服用异烟肼而引起的肝脏损伤发生风险与年龄呈正相关关系, 随年龄的增加而不断增加, 并且也可能和大量摄入酒精、合并丙型肝炎及服用利福平等因素有关。而患者一旦出现急性药物性肝脏损伤, 应立即停止继续服用所有可能造成肝脏损伤的抗结核或抗病毒药物, 并进行血清学检查及保肝治疗。若肝功能损伤需长时间方可恢复, 治疗方案中则需使用两种及以上明确不存在肝脏毒性的抗结核药物继续抗结核治疗, 若患者谷草转氨酶(Aspartate transaminase, AST)降低至正常范围上限值的 2 倍以内时, 患者的临床症状得到明显的缓解, 这时可调整继续使用一线抗结核药物。若患者仍无法使用一线药物, 则应针对患者病情选取合适的替代治疗方案。而更换抗病毒药物时应遵循肝脏毒性小的临床治疗药物, 因逐一更换抗病毒药物可能导致患者出现耐药性而引起治疗失败[53]。

## 6. 总结与展望

综上所述, HIV 感染/AIDS 合并 TB 是目前威胁全球居民生命健康的公共卫生问题, 也是艾滋病和结核病控制的核心环节。虽然目前对 HIV 感染/AIDS 合并 TB 相互促进的作用机制有了一定的认识, 并且以分子生物学诊断方法为代表的新型诊断技术的快速发展, 新型抗结核和抗病毒药物的开发, 为 HIV 感染/AIDS 合并 TB 的治疗带来了希望。但由于不同药物间的相互作用也为 HIV 感染/AIDS 合并 TB 的治疗

带来了严峻的挑战。因此, 立足于“五早”, 制定行之有效的监测和防治方案从而及时的发现、治疗和管理 HIV 感染/AIDS 合并 TB 仍是现阶段防控工作的重点内容。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (2018) HIV/AIDS. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
- [2] 揣征然, 张云辉, 赵雅琳, 等. 全球及中国 AIDS 最新疫情概况[J]. 传染病信息, 2020, 33(6): 501-503.
- [3] 魏华英, 王立静, 崔晓, 等. 中国北方部分地区人类免疫缺陷病毒合并播散性鸟分枝杆菌复合群感染者的临床特征及预后影响因素[J]. 中国医药导报, 2022, 19(28): 102-105, 110.
- [4] Maimaiti, R., Zhang, Y., Pan, K., et al. (2017) High Prevalence and Low Cure Rate of Tuberculosis among Patients with HIV in Xinjiang, China. *BMC Infectious Diseases*, 17, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2152-4>
- [5] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 14-19.
- [6] 覃舒扬. 肺结核合并艾滋病患者接受抗结核治疗后病情的转归情况及影响因素分析[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(12): 58-59.
- [7] 李素容, 何涛. 结核分枝杆菌艾滋病病毒双重感染者死亡风险因素分析[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(3): 200-203.
- [8] 赵丁源, 叶建君, 侯双翼, 等. TB/HIV 双重感染者抗结核疗效及其影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(5): 534-536, 550.
- [9] 方喆, 黄移生, 王起, 等. 2017-2019 年长沙地区 HIV 感染者/AIDS 患者合并肺结核感染的流行现状及相关危险因素[J]. 职业与健康, 2020, 36(13): 1784-1788.
- [10] Mendelsohn, S.C., Fiore-Gartland, A., Penn-Nicholson, A., et al. (2021) Validation of a Host Blood Transcriptomic Biomarker for Pulmonary Tuberculosis in People Living with HIV: A Prospective Diagnostic and Prognostic Accuracy Study. *The Lancet Global Health*, 9, e841-e853. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00045-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00045-0)
- [11] 邱振纲, 何晓, 黄才斌, 等. 多功能 Th1 细胞在抗结核免疫保护机制中的作用研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(12): 2257-2259.
- [12] 厉虹淼, 唐飞, 陈双双, 等. 艾滋病与结核病双重感染的研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(12): 1459-1464.
- [13] He, X., Eddy, J.J., Jacobson, K.R., Henderson, A.J. and Agosto, L.M. (2020) Enhanced Human Immunodeficiency Virus-1 Replication in CD4<sup>+</sup> T Cells Derived from Individuals with Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 222, 1550-1560. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa257>
- [14] Bruchfeld, J., Correia-Neves, M. and Källenius, G. (2015) Tuberculosis and HIV Coinfection: Table 1. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 25, 171-178. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017871>
- [15] 王梅青, 刘建业, 张世喆. 结核分枝杆菌复合 HIV 感染患者 Th1/Th2 型炎症标志物水平的研究[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1183-1186.
- [16] Ellwanger, J.H., Kaminski, V.D.L., Rodrigues, A.G., Kulmann-Leal, B. and Chies, J.A.B. (2020) CCR5 and CCR5Δ32 in Bacterial and Parasitic Infections: Thinking Chemokine Receptors outside the HIV Box. *International Journal of Immunogenetics*, 47, 261-285. <https://doi.org/10.1111/iji.12485>
- [17] 李雨薇, 李侠. 艾滋病/结核病双重感染流行现状与研究进展[J]. 中外医学研究, 2022, 20(16): 181-184.
- [18] Toossi, Z., Hirsch, C.S., Wu, M., et al. (2011) Distinct Cytokine and Regulatory T Cell Profile at Pleural Sites of Dual HIV/Tuberculosis Infection Compared to That in the Systemic Circulation. *Clinical & Experimental Immunology*, 163, 333-338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04269.x>
- [19] Grover, A. and Izzo, A.A. (2012) BAT3 Regulates *Mycobacterium tuberculosis* Protein ESAT-6-Mediated Apoptosis of Macrophages. *PLOS ONE*, 7, e40836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040836>
- [20] Garcia-Bates, T.M., Palma, M.L., Anderko, R.R., et al. (2021) Dendritic Cells Focus CTL Responses toward Highly Conserved and Topologically Important HIV-1 Epitopes. *EBioMedicine*, 63, Article ID: 103175. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103175>
- [21] 李黎, 陶利, 钟雪梅, 杨博逸. 艾滋病与结核病共患机制研究进展[J]. 中国当代医药, 2022, 29(30): 31-34.
- [22] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 人类免疫缺陷病毒/AIDS 患者合并非结核分枝杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(3): 167-176.

- [23] 阮军, 尹恒, 寇国先, 杨成彬. 艾滋病合并肺结核 259 例临床分析[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(5): 490-492.
- [24] 孙建军, 卢洪洲. 艾滋病合并结核病的诊治近况[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(2): 73-76.
- [25] 周晔, 艾静文, 崔鹏, 等. 二代测序技术对活动性结核病患者者的诊断价值[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(2): 153-156.
- [26] 朱逸敏, 张文宏. 二代测序在脓毒血症患者病原学诊断中的应用[J]. 微生物与感染, 2018, 13(2): 97-101.
- [27] Lawn, S.D., Meintjes, G., McIlleron, H., Harries, A.D. and Wood, R. (2013) Management of HIV-Associated Tuberculosis in Resource-Limited Settings: A State-of-the-Art Review. *BMC Medicine*, **11**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-253>
- [28] 张玉华, 张国钦, 钟达, 傅衍勇. 应用 Xpert MTB/RIF 法对我国肺结核诊断及利福平耐药检测的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(12): 2116-2119, 2130.
- [29] Naidoo, P., van Niekerk, M., du Toit, E., *et al.* (2015) Pathways to Multidrug-Resistant Tuberculosis Diagnosis and Treatment Initiation: A Qualitative Comparison of Patients' Experiences in the Era of Rapid Molecular Diagnostic Tests. *BMC Health Services Research*, **15**, Article No. 488. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1145-0>
- [30] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2): 81-90.
- [31] Hamada, Y., Ford, N., Schenkel, K. and Getahun, H. (2018) Three-Month Weekly Rifapentine plus Isoniazid for Tuberculosis Preventive Treatment: A Systematic Review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **22**, 1422-1428. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0168>
- [32] Westreich, D.J., Sanne, I., Maskew, M., *et al.* (2009) Tuberculosis Treatment and Risk of Stavudine Substitution in First-Line Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, **48**, 1617-1623. <https://doi.org/10.1086/598977>
- [33] Mudzviti, T., Shamu, T., Chimbetete, C., *et al.* (2019) Tolerability of Isoniazid Preventive Therapy in an HIV -Infected Cohort of Paediatric and Adolescent Patients on Antiretroviral Therapy from a Resource-Limited Setting: A Retrospective Cohort Study. *Drugs-Real World Outcomes*, **6**, 37-42. <https://doi.org/10.1007/s40801-019-0147-3>
- [34] Dheda, K., Lampe, F.C., Johnson, M.A. and Lipman, M.C. (2004) Outcome of HIV Associated Tuberculosis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Infectious Diseases*, **190**, 1670-1676. <https://doi.org/10.1086/424676>
- [35] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867-884.
- [36] Onyebujoh, P., Zumla, A., Ribeiro, I., *et al.* (2005) Treatment of Tuberculosis: Present Status and Future Prospects. *Bulletin of the World Health Organization*, **83**, 857-865.
- [37] Pettit, A.C., Shepherd, B.E. and Sterling, T.R. (2018) Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis among People Living with Human Immunodeficiency Virus Infection: An Update. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **13**, 469-477. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000506>
- [38] Nahid, P., Mase, S.R., Migliori, G.B., *et al.* (2019) Treatment of Drug Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
- [39] Mallikaarjun, S., Wells, C., Petersen, C., *et al.* (2016) Delamanid Co-administered with Antiretroviral Drugs or Anti-tuberculosis Drugs Shows No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, **60**, 5976-5985. <https://doi.org/10.1128/AAC.00509-16>
- [40] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
- [41] Rae, J.M., Johnson, M.D., Lippman, M.E. and Flockhart, D.A. (2001) Rifampin Is a Selective, Pleiotropic Inducer of Drug Metabolism Genes in Human Hepatocytes: Studies with cDNA and Oligonucleotide Expression Arrays. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **299**, 849-857.
- [42] Maartens, G., Decloedt, E. and Cohen, K. (2009) Effectiveness and Safety of Antiretrovirals with Rifampicin: Crucial Issues for High-Burden Countries. *Antiviral Therapy*, **14**, 1039-1043. <https://doi.org/10.3851/IMP1455>
- [43] Li, A.P., Reith, M.K., Rasmussen, A., *et al.* (1997) Primary Human Hepatocytes as a Tool for the Evaluation of Structure-Activity Relationship in Cytochrome P450 Induction Potential of Xenobiotics: Evaluation of Rifampin, Rifapentine and Rifabutin. *Chemico-Biological Interactions*, **107**, 17-30. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(97\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00071-9)
- [44] Davies, G.R., Cerri, S. and Richeldi, L. (2007) Rifabutin for Treating Pulmonary Tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, Article ID: Cd005159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005159.pub2>
- [45] Gonzalez-Montaner, L.J., Natal, S., Yongchaiyud, P., *et al.* (1994) Rifabutin for the Treatment of Newly-Diagnosed

- Pulmonary Tuberculosis: A Multinational, Randomized, Comparative Study versus Rifampicin. *Tubercle and Lung Disease*, **75**, 341-347. [https://doi.org/10.1016/0962-8479\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90079-5)
- [46] Boulle, A., Van Cutsem, G., Cohen, K., *et al.* (2008) Outcomes of Nevirapine- and Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy When Coadministered with Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *JAMA*, **300**, 530-539. <https://doi.org/10.1001/jama.300.5.530>
- [47] López-Cortés, L.F., Ruiz-Valderas, R., Viciano, P., *et al.* (2002) Pharmacokinetic Interactions between Efavirenz and Rifampicin in HIV-Infected Patients with Tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, **41**, 681-690. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241090-00004>
- [48] Cohen, K. and Meintjes, G. (2010) Management of Individuals Requiring Antiretroviral Therapy and TB Treatment. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **5**, 61-69. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3283339309>
- [49] Gulick, R.M., Ribaud, H.J., Shikuma, C.M., *et al.* (2004) Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz -Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 1850-1861. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031772>
- [50] Puri, P., Kaur, N., Pathania, S., *et al.* (2017) Antitubercular Therapy Induced Liver Function Tests Abnormalities in Human Immunodeficiency virus Infected Individuals. *Medical Journal Armed Forces India*, **73**, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.12.003>
- [51] Dawra, S., Mandavdhare, H.S., Singh, H., *et al.* (2019) Extra-Abdominal Involvement Is Associated with Antitubercular Therapy-Related Hepatitis in Patients Treated for Abdominal Tuberculosis. *Clinical and Experimental Hepatology*, **5**, 60-64. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83158>
- [52] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356.
- [53] Schutz, C., Meintjes, G., Almajid, F., Wilkinson, R.J. and Pozniak, A. (2010) Clinical Management of Tuberculosis and HIV-1 Coinfection. *European Respiratory Journal*, **36**, 1460-1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00110210>