

· 论 著 ·

艾滋病的口腔颌面部表现及 HIV 感染检测方法*

庞 博¹, 腾飞鹏², 周小燕¹

(1. 彭州市中医医院检验科, 四川彭州 611930; 1. 四川省人民医院检验科, 四川成都 610072)

摘要:目的 观察分析获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者口腔颌面部的临床症状, 探析人类免疫缺陷病毒(HIV)感染检测的有效方法, 以早期诊断 HIV 感染和 AIDS, 为治疗和预防提供参考依据。**方法** 选取该院感染性疾病科 2012 年 1 月至 2014 年 3 月收治的 216 例疑诊 HIV 感染者或 AIDS 初治患者, 回顾性分析其口腔颌面部的临床表现及 HIV 感染的检测方法和结果。**结果** HIV 感染和 AIDS 患者口腔颌面部主要的临床表现为口腔念珠菌病、口腔毛状白斑、单纯疱疹病毒感染、卡波西肉瘤、牙周疾病、溃疡性疾病及其他异常表征。216 份标本初筛均为阳性, 免疫印迹(WB)确诊 214 例, 灵敏度 99.07%, 特异度 100.00%, 假阳性率为 0.926%。**结论** 重点关注 HIV 感染者及 AIDS 患者口腔颌面部的临床症状及体征, 可以为临床诊断提供重要的参考, 联合酶联免疫吸附试验(ELISA)与 WB 即可确诊, 进而有利于制订有效的预防和治疗措施, 达到控制感染和改善预后的目的。

关键词: 获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒感染; 口腔; 颌面部; 临床表现

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1826-03

Oral and maxillofacial appearance of AIDS patients and the detection methods of HIV infection*

Pang Bo¹, Teng Feipeng², Zhou Xiaoyan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pengzhou, Sichuan 611930, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To observe and analyze the oral and maxillofacial appearance of patients with acquired immune deficiency syndrome(AIDS) and to explore the effective detection methods of human immunodeficiency virus(HIV) infection, aimed at early diagnosis of HIV infection and AIDS, providing reference for treatment and prevention. **Methods** 216 cases of suspected HIV infection and AIDS therapy-naïve patients in the department of infection disease in this hospital, from January 2012 to March 2014, were selected. Oral and maxillofacial appearances, detection methods and its results were retrospectively analysed. **Results** The main clinical manifestations of patients with HIV infection and AIDS were oral candidiasis, oral hairy leukoplakia, herpes simplex virus infection, Kaposi's sarcoma, periodontal disease, ulcer disease and other abnormal attribute. All of the 216 samples were positive in the preliminary screening, 214 cases were confirmed by western blotting(WB), and the sensitivity, specificity and false positive rate were 99.07%, 100.00% and 0.926%, respectively. **Conclusion** Focusing on clinical symptoms and signs in oral and maxillofacial region of patients with HIV infection and AIDS could provide significant references for clinical diagnosis, and combining detection methods of enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) and WB could make a definite diagnosis, which might be benefit to make effective prevention and treatment measures and in order to control the infection and improve the prognosis.

Key words: acquired immune deficiency syndrome; human immunodeficiency virus infection; oral cavity; maxillofacial region; clinical feature

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)简称艾滋病,是机体感染人类免疫缺陷病毒(HIV)所致^[1],联合国艾滋病规划署发布的《2012 年艾滋病疫情报告》中报道,截止 2011 年底,全球存活的 HIV 感染者和 AIDS 患者多达 3 400 万人,2011 年新发感染 250 万人,AIDS 相关死亡 170 万人^[2]。我国法定传染病疫情报告,至 2012 年 10 月底 HIV 感染者和 AIDS 患者共 492 191 例,存活感染者和患者 68 802 例^[3],加强对 AIDS 发病机制、传播途径、防治措施等研究是人类共同的重大责任。AIDS 的口腔症状被公认为是提示 AIDS 的最早的唯一症状,加强对 AIDS 患者和 HIV 感染者口腔表征的关注,对其早期发现、识别、诊断、预防具有极其重要的临床意义^[4]。目前,我国 HIV 实验室诊断主要通过血清学试验检测抗 HIV 抗体,主要采用酶联免疫吸附试验(ELISA)、胶体金标准法、胶体硒法、明胶吸附试验等,《全国艾滋病检测技术规范》将 ELISA 视为 AIDS 筛查的首选方法^[5]。本文笔者观察 AIDS 患者口腔颌面部的表现,并对比分析不同检测法检测 HIV 的效能,为早期识别诊

断、制订治疗方案提供参考依据,进而改善患者的临床症状,提高治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2014 年 3 月本院感染性疾病科住院部和门诊部收治的 216 例疑诊 HIV 感染者及 AIDS 初治患者,男 168 例,女 48 例;年龄 5~72 岁,平均(36.58±12.45)岁,其中 5~19 岁 9 例,20~40 岁 124 例,41~60 岁 56 例,61~72 岁 27 例;本地常住人口 86 例,外来流动人口 130 例。职业分布:个体从业者 84 例、农民和民工 63 例、无业人员 45 例、学生 9 例、其他 15 例。文化程度分布:文盲 15 例、小学 23 例、中学(包含中专)105 例、大学及以上(包含大专)73 例。感染途径:性传播 192 例,其中异性性传播 158 例(包括非婚性传播 126 例、婚内性传播感染 32 例均为女性),同性性传播 34 例均为男性;静脉吸毒 19 例;输血及母婴传播 5 例。

1.2 方法 216 例患者均于早晨 8:00 抽取静脉血 3~5 mL,1 500 r/min 离心 15 min,吸出上层血浆后保存于一 20 ℃ 冰箱

* 基金项目:成都市卫生局资助基金项目(20182732)。 作者简介:庞博,男,副主任技师,主要从事检验医学研究。

中备用,剔除脂血、溶血标本。采用 ELISA 进行初步筛查,检测试剂使用 HIV1+2 型抗体 ELISA 诊断试剂盒(双抗原夹心法,北京华大吉比爱生物技术有限公司,批号 20090216)。检测时严格执行同一实验室使用同一批号试剂,尽量保证同一实验人员进行相关的操作和检测,并严格遵循说明书操作流程,结果为阳性标本送往确诊实验室进一步复查确认。使用 HIV1+2 型(HIV BLOT2. 2)抗体免疫印迹(WB)试剂盒(新加坡 MP 生物医学亚太私人有限公司,批号 AE9009)复查阳性标本,最终判断是否为 HIV 阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理与统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 口腔颌面部表征 216 例患者均出现 HIV 相关口腔异常症状,主要包括:口腔念珠菌病、口腔毛状白斑、单纯疱疹病毒感染、卡波西肉瘤、牙周疾病、溃疡性疾病及其他异常表征。

2.1.1 口腔念珠菌病 78 例口腔念珠菌病,其中红斑型 21 例、假膜型 22 例、增生型 19 例、念珠菌性口角炎 16 例,各临床分型在腭、舌、背、颊部所占百分率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。微生物培养结果提示主要真菌为白色念珠菌、热带念珠菌、平滑念珠菌。

表 1 口腔念珠菌病部位及临床分型

临床分型	腭部	舌部	背部	颊部	合计
红斑型	6	8	4	3	21
假膜型	6	7	5	4	22
增生型	10	4	3	2	19
念珠菌性口角炎	12	1	2	1	16
合计	34	20	14	10	78

2.1.2 口腔毛状白斑及单纯疱疹病毒感染 58 例口腔毛状白斑,其中男 42 例、女 16 例,病损不易擦去,无特殊临床症状。单纯疱疹性口炎 29 例,病发之初表现为发热、寒战、乏力等,1~2 d 后牙龈、硬腭和口腔内其他部分及唇边缘出现病损,起初为成簇小水泡,破损后形成不规则糜烂,剧烈疼痛,通常持续时间 1~2 周,其中 5 例继发细菌感染,并结痂覆盖。

2.1.3 卡波西肉瘤 5 例卡波西肉瘤,均为中青年患者,呈多发性,皮损可发生于口腔任何部位,无症状性牙龈或软腭红色或者斑块,其中 1 例为斑点型、2 例为结节型、1 例为突起型、1 例为溃疡型。

2.1.4 牙周病 23 例 AIDS 相关性牙周病,其中 8 例为龈炎,表现为牙龈线红斑;5 例急性坏死溃疡性龈炎;7 例急性坏死性牙周炎;3 例坏死性口炎。

2.1.5 溃疡性疾病 14 例溃疡性疾病,其中 9 例为复发性阿弗他溃疡,口腔非角化黏膜出现单个或者多个反复发作的圆形或者卵圆形疼痛性溃疡,无明确的致痛因素,主要表现为重型和疱疹样损伤;5 例为非特异性溃疡,多发于腭部和咽部,临床表现和复发性阿弗他溃疡不同且未检出细菌、真菌、病毒等病原体。

2.1.6 其他异常表征 3 例为持久性弥漫性淋巴腺病,多表现为双侧耳后及上颈淋巴结肿大。2 例为非霍杰金淋巴瘤,初始表现为无痛性颈、锁骨上淋巴结肿大,随着病情的进展向远处扩散,多发生于软腭、牙龈、舌根等部位,固定且具弹性的红色或者紫色肿块,可伴溃疡。3 例为口腔疣,表现为口腔黏膜

中出现疣状肿块。1 例为颈麻木综合征,表现为突发性单侧或者双侧神经分布区麻木,无明显诱因的全口牙痛,颈部感觉异常。

2.2 检测结果 216 份标本初筛均为阳性, WB 确诊 214 例阳性,灵敏度为 99.07%,特异度为 100.00%,假阳性率为 0.926%。

3 讨 论

HIV 感染病程中,皮肤黏膜损害是患者常见的临床表现^[6]。据国内外大量研究资料报道, AIDS 相关的皮肤黏膜损害病变更发生率高达 66.7~90.0%,其中约有 30.0%~80.0% 的 HIV 感染者和 AIDS 患者存在口腔颌面部异常症状^[7-11]。临床研究资料显示,在 AIDS 发病前 1~4 年内,绝大多数患者首发症状均为口腔病损,此为早期发现识别、诊断 HIV 感染的重要指征。

HIV 感染和 AIDS 患者免疫力下降, HIV 广泛侵犯 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞,从而导致机体细胞免疫和体液免疫功能严重降低,防御各种机会感染的屏障被破坏,口腔念珠菌感染致病^[12]。同时, AIDS 患者从 HIV 感染至发病存在很长的无症状潜伏期,患者免疫功能逐日下降,非特异性感染危险性增高,口腔长期反复受到细菌、真菌感染而破坏其黏膜的完整性,为真菌的繁殖创造了有利的条件,加之近年来抗菌药物的大量应用,破坏口腔正常菌群,增加机会感染率^[13-14]。口腔黏膜郎罕斯细胞能表达 CD4⁺ T 淋巴细胞表面受体,是 HIV 感染的靶细胞,机体一旦感染 HIV 则会减少口腔黏膜郎罕斯细胞数目,阻止其抗原处理和呈递功能,进而破坏口腔黏膜局部免疫监控系统,增加细菌和病毒感染的概率^[15]。研究证实, EB 病毒和 HIV 病毒在黏膜上皮中具有协同作用,是口腔毛状白斑致病的主要因素,单纯疱疹病毒感染则会发生单纯疱疹性口炎^[16]。

Kaposi 肉瘤是 HIV 感染者和 AIDS 患者最为常见的一种恶性肿瘤,发病率约为 33.33%,进展快,病情危重,2 年生存率低,不足 20%,部分临床医师认为对于未应用过免疫抑制剂的患者如果发生 Kaposi 肉瘤则可确诊为 AIDS^[17]。急性坏死性牙周炎是临床监测 HIV 感染者全身状况的一项重要指标,也为早期识别 HIV 感染提供了重要的参考资料, HIV 相关牙周病最常见的依旧为普通的牙周病,主要表现为牙龈炎、附着丧失、牙龈退缩、牙周脓肿等,部分患者表现为非典型牙周病,免疫抑制严重的患者病情更为严重。但是目前,关于 HIV 患者牙周炎的病机尚不明确,众多学者、专家认为可能和患者免疫抑制密切相关^[18]。溃疡性疾病主要为复发性阿弗他溃疡和非特异性溃疡,均和 HIV 感染者和 AIDS 患者免疫抑制密切相关,和 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞等介导的免疫反应及自身免疫反应有关,和 AIDS 病程进展存在一定联系。持久性弥漫性淋巴腺病在 AIDS 初期极易被忽略,但是如果出现持续高热和全身淋巴结病则具有诊断意义。另外,颈麻木综合征虽并非 AIDS 常见的临床症状,但其具有诊断意义^[19]。

现今, HIV 感染者和 AIDS 患者越来越多,其蔓延速度相比于十年前更为迅猛,已经成为全世界高度关注的卫生问题。鉴于 AIDS 患者口腔颌面部症状为早期识别、诊断 HIV 感染的重要依据,由此,在临床诊疗中要重点关注口腔症状患者 HIV 的筛查,及早发现 HIV 感染,制订有效的防治措施。

HIV 感染可通过检测 HIV 特异性抗原、抗体、核酸或者病毒分离培养确定,临床常规采用血清检测抗体,首先利用高灵敏度的 ELISA 进行筛查,最大可能发现所有 HIV 抗体阳性

者,然后再利用高特异度的方法确认阳性反应标本,排除假阳性,得出最终的诊断结果。

ELISA 是目前临床最常用的筛查 HIV 抗体的方法,已经证实它具有准确度高、结果客观标准且易记录和保存的特征,其基本原理^[20]:(1)抗原或抗体与固相载体结合,保持其免疫活性;(2)抗原或抗体和某种酶形成酶标抗原或抗体,保持其免疫活性和酶的活性。(3)可进行定量或者定性分析。但是众多研究报道,HIV 病毒抗原和其他逆转录病毒存在交叉反应,HIV 感染淋巴细胞抗原和部分人血清中人类组织相容性抗原、抗体有交叉反应,依旧存在假阳性。ELISA 检测试剂经过 20 多年的发展已经从第 1 代发展至第 4 代,从起初间接法发展至双抗原夹心法,从单纯抗体检测到抗原和抗体检测,从单一 HIV 亚型检测至 HIV-1M 群、Q 群和 HIV-2 检测,从单纯血液检测到唾液、尿液、干血斑标本检测,ELISA 检测技术不断成熟完善,在临床中被广泛应用^[20]。

临床上除了 ELISA 检测法尚有多种快速且操作简单的方法,如凝集试验、层析试验(颗粒凝集试验、膜反应浓缩试验及免疫层析试验)、渗滤试验等,使用的标记物为胶体金、胶体硒等,随着技术的不断更新,上述检测方法也逐渐趋于完善,其中胶体硒法的灵敏度和 ELISA 法相近,能降低 HIV 阳性漏检率,排除初筛时造成的假阳性,有效降低成本,节约医疗资源,同时其操作简便,无需特殊的检测仪器,报告结果快,尤其适用于急诊、手术室、意外暴露等情况。筛查阳性者必须要经特异度更高的检测方法再次复查后方能确诊,最常用的方法为 WB、免疫荧光、条带免疫试验、放射免疫沉淀试验,其中首选 WB,基本原理采用聚丙烯酰胺凝胶电泳,被检测物为蛋白质,“探针”为抗体,“显色”用标志的双抗,根据硝酸纤维素条膜特异性 HIV 抗原位置上出现的带型不同进而判断 HIV 抗体为阳性、阴性或者不确定,虽然世界上各个国家诊断 HIV 抗体阳性的标准不一致,但是均要求出现至少 1 条 HIV env 抗原带^[21]。ELISA 联合 WB 已经被公认为是国际上检测 HIV 抗体的金标准^[22],并随着 ELISA 试剂的不断更新和改进,其可靠性不断增强,但在部分发展中国家和地区,由于 WB 试剂价格高昂、检测成本高,实验条件和人员技术水平要求极高、检测时间长等因素的影响,受检者未能及时得到检测结果,极大程度限制 AIDS 传播的有效防控,故长期以来致力于研究替代 WB 的检测方法,早期使用 ELISA 和快速试剂组合检测,有研究报道,快速试剂联合 p24 抗原检测为一种简单有效的替代检测方案^[23]。

综上所述,HIV 感染和 AIDS 重在预防,重点关注口腔病损患者 HIV 的筛查,早期识别和诊断 HIV 感染和 AIDS,为早期治疗和预防提供参考,进而促进疗效的提高,控制 AIDS 进一步扩散。

参考文献

[1] Carpio E, López V, Fardales V, et al. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(1): 126-131.

[2] Boy SC, van Heerden MB, Wolfaardt M, et al. An investigation of the role of oral epithelial cells and Langerhans cells as possible HIV viral reservoirs[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(1): 114-119.

[3] 石尧机,赵杰,陈宇斯,等.西非地区 HIV 感染者耳鼻咽喉眼-头颈部临床表现及其治疗分析[J].中国全科医学,2014,17(20):2389-

2392.

[4] 中华人民共和国卫生部,联合国艾滋病规划署,世界卫生组织.2011 年中国艾滋病疫情估计报告[R].北京:中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心,2011.

[5] 李红兵,王廷杰,王平飞,等.综合医院内 HIV 感染者和艾滋病人的临床特征分析[J].西部医学,2013,25(1):68-71.

[6] 徐艳,侯毅,黄成瑜.826 例艾滋病住院患者临床并发症分析[J].重庆医学,2014,43(10):1243-1246.

[7] 巫文勋,程利,梁可,等.化学发光免疫测定法检测 HBV、抗 HCV、抗 HIV 和 TP-Ab 结果分析[J].重庆医学,2014,(20):2626-2628.

[8] Corti M, Villafane MF, Bistmans A, et al. Oral cavity and extra-oral plasmablastic lymphomas in AIDS patients: report of five cases and review of the literature[J]. Int J STD AIDS, 2011, 22(12): 759-763.

[9] Kamtane S, Subramaniam A, Suvarna P, et al. A comparative study of oral candidal carriage and its association with CD4 count between HIV-positive and healthy individuals[J]. J Int Assoc Provid AIDS Care, 2013, 12(1): 39-43.

[10] 董莉娟,陈敏,苏莹珍,等.采用集合 RNA 检测方法估计高危人群的 HIV 感染发病率[J].中华流行病学杂志,2013,34(8):812-814.

[11] 张佳峰,郭志宏,黄晶晶,等.双重荧光 PCR 检测 HIV 前病毒 DNA 及其在婴幼儿 HIV 感染早期诊断中的应用[J].中华微生物学和免疫学杂志,2013,33(8):590-594.

[12] 欧阳金鸣,韩晓旭,吉阳涛,等.三种不同技术原理的第 4 代 HIV 诊断试剂的临床检测性能比较研究[J].中华检验医学杂志,2013,36(10):903-907.

[13] 戴万案,杨继清,郝君,等.分子生物学方法检测 HIV 的实验研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(1):233-234.

[14] Castro LA, Álvarez MI, Martínez E, et al. Pseudomembranous candidiasis in HIV/AIDS patients in Cali, Colombia[J]. Mycopathologia, 2013, 175(1/2): 91-98.

[15] 韩梅,张波. HIV 新发感染的实验室检测方法进展[J].国际检验医学杂志,2014,35(8):1013-1015.

[16] 张娜,蒋岩. HIV 新发感染检测方法研究进展[J].国际病毒学杂志,2013,20(2):76-80.

[17] 李宁,李太生. HIV-1 病毒储存库及检测方法的研究进展[J].中国医师杂志,2014,16(1):51-55.

[18] 尹锐,薛健,孙亚娟,等.建立用于检测 HIV-1 的基于核酸序列扩增的酶联免疫吸附测定法[J].国际检验医学杂志,2014,35(3):263-264.

[19] 陈尚良,郑欣,曾月婷,等.第四代 HIV 抗原抗体检测试剂在血液筛查中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2014,6(1):30-32.

[20] Naidu TK, Ramdial PK, Naidoo SK, et al. Highly active antiretroviral therapy-associated flare of oropharyngeal Kaposi sarcoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 138(8):762-764.

[21] 李永强,黄健,张文山.人类免疫缺陷病毒感染及艾滋病在耳鼻咽喉头颈外科的临床表现[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(3):232-234.

[22] 付茜,梁宏远,刘楠,等. HIV/AIDS 患者口腔行为及病损的调查和分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(3):324-328.

[23] 房高丽,张罗,王成硕,等.艾滋病患者咽部溃疡性病损特点分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(2):125-130.