

江苏省耐多药肺结核患者痰涂片阴转影响因素的前瞻性队列研究

卢 鹏¹, 刘 巧², 陆 伟², 丁晓艳², 竺丽梅², 羊海涛^{1,3*}¹南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 江苏 南京 211166; ²江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009; ³江苏省血吸虫病防治研究所, 江苏 无锡 214064)

[摘要] **目的:**探讨江苏省耐多药肺结核患者痰涂片阴转的影响因素。**方法:**在江苏省徐州、镇江、连云港和南通 4 个城市选取确诊的耐多药肺结核患者作为研究对象,分析可能对痰阴转产生影响的各种因素。**结果:**2011 年 12 月—2014 年 3 月共纳入 127 例耐多药肺结核患者。其中 106 例(83.5%)患者痰涂片阴转,中位阴转时间为 145 d(四分位数间距:102~228 d)。81 例(63.8%)耐多药患者治愈;46 例(36.2%)耐多药患者治疗失败或死亡。吸烟(HR:0.561,95%CI:0.320~0.984, $P=0.044$)、氧氟沙星耐药(HR:0.556,95%CI:0.317~0.975, $P=0.041$)和初始涂片等级 >1 (HR:0.557,95%CI:0.334~0.928, $P=0.025$)是痰阴转的危险因素。**结论:**吸烟、耐氧氟沙星和初始涂片等级偏高是影响耐多药肺结核痰涂片阴转的危险因素。

[关键词] 痰涂片阴转;耐多药;结核病;危险因素

[中图分类号] R521

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)03-0368-05

doi:10.7655/NYDXBNS20170325

Factors affecting time to sputum smear negative conversion in multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study in Jiangsu Province, China

Lu Peng¹, Liu Qiao², Lu Wei², Ding Xiaoyan², Zhu Limei², Yang Haitao^{1,3*}¹Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, NJMU, Nanjing 211166; ²Jiangsu Provincial Centers for Diseases Prevention and Control, Nanjing, 210009; ³Jiangsu Province Institute of Parasitic Diseases, Wuxi 214064, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the performance of sputum smear negative conversion as an early indicator of treatment success in multidrug-resistant tuberculosis patients. **Methods:** This study was performed in four cities, including Xuzhou, Zhenjiang, Lianyungang, and Nantong in Jiangsu Province of China. All multidrug-resistant tuberculosis patients were successively enrolled in the study between December 2011 and March 2014 to analyze the possible factors that may affect sputum negative conversion. **Results:** A total of 127 patients were enrolled in our study. Among them, 106 (83.5%) had a sputum smear conversion, with the median conversion time of 145 d (inter-quartile range: 102 to 228 d). Besides, 81 (63.8%) were cured; 46 (36.2%) were failed or dead. Smoking (HR=0.561, 95%CI:0.320-0.984, $P=0.044$), ofloxacin resistance (HR=0.556, 95%CI:0.317-0.975, $P=0.041$) and sputum smear grading >1 (HR=0.557, 95%CI:0.334-0.928, $P=0.025$) were risk factors for sputum smear conversion. **Conclusion:** Smoking, ofloxacin-resistance, and high smear grade are risk factors for sputum smear negative conversion in multidrug-resistant tuberculosis patients in Jiangsu Province.

[Key words] sputum smear negative conversion; multidrug-resistant; tuberculosis; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(03):368-372]

肺结核(tuberculosis, TB)是一个重大的全球性健康问题,而耐多药肺结核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB),首次超过艾滋病成为致死率

最高的单一传染性疾病^[1]。TB患者的早发现、早隔离、早治疗可以有效防止TB传播,但是MDR-TB阻碍了TB的预防和控制。与非MDR-TB患者相比,MDR-TB患者的药物疗效不佳,治疗费用升高,传染期持续时间也更长。

TB患者的痰涂片检查在其疗效监测中发挥着

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81302480)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yanghtjcdc@163.com

重要作用,其中治疗 2 个月末痰涂片阴转常作为一个早期的治愈信号^[2-3]。但是在中国还没有研究评估痰涂片阴转的影响因素。所以本研究通过对江苏省部分地区 MDR-TB 患者的前瞻性队列研究,探讨影响 MDR-TB 患者痰涂片阴转的影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取江苏省徐州、镇江、连云港和南通 4 市于 2011 年 12 月—2014 年 3 月确诊的 MDR-TB 患者作为研究对象,排除首次痰涂片阴性的患者。本研究经江苏省疾病预防控制中心伦理委员会批准通过。所有符合条件的调查对象均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MDR-TB 患者的一般情况和相关检查结果调查

MDR-TB 患者均通过传统药敏试验确诊并由接受过专业培训的调查员对患者进行面对面的问卷调查。每个调查对象签署知情同意书。调查问卷内容包括患者的年龄、性别、体重、痰初始涂片等级、X 线检查结果、药敏试验结果、吸烟及饮酒情况等。MDR-TB 患者每个月到医院进行 1 次痰涂片检查,所用的染色方法是萋尔-尼尔逊染色法(Ziehl-Nielsen stain)。

MDR-TB 指至少同时对异烟肼(INH)和利福平(RFP)两种药物耐药;痰涂片阳性指结核分枝杆菌计数 ≥ 1 ;痰涂片阴转指至少间隔 30 d 的两次痰涂片阴性;痰涂片无阴转指在治疗过程中痰涂片持续阳性;初始涂片等级 >1 指初始涂片等级++、+++以及++++;初始涂片等级 ≤ 1 指初始涂片等级阴性和初始涂片等级+。

1.2.2 MDR-TB 患者的治疗方案

MDR-TB 患者的在定点医院进行药敏试验,在未获药敏结果前应根据患者既往用药史,选择未曾应用的或估计敏感药物组成方案,待获得药敏试验结果后再以药敏结果为依据调整方案。

治疗方案的设计原则^[4]:①方案中至少选择 4 种以上有效的药物组成方案,应以二线注射剂和氟喹诺酮类药物各 1 种为核心,与 2~3 种口服二线药和尚敏感的一线药组成方案;②方案中需包括 1 种敏感的注射剂,MDR-TB 和广泛耐药 TB 分别至少连续用 6 个月和 12 个月;③MDR-TB 和广泛耐药 TB 治疗总疗程需要 24 个月或者 24 个月以上;④耐药 TB 治疗方案分两个阶段,第 1 阶段为注射期,第 2 阶段为非注射期;⑤实施全程督导下化学治疗管理。

治疗方案包括:①个体化方案(individualized regimen,IR):依据个体既往用药史和药物敏感试验结果而设计的方案,用于某个个体。②标准化方案(standard regimen,SR):依据国家或地区耐药监测的资料而设计的治疗方案,用于某一群体或者统一类别的耐药患者。标准方案 1:6Z Am Lfx Cs Pto/18Z Lfx Cs Pto;标准方案 2:6Z Am Lfx PAS Pto/18Z Lfx PAS Pto;标准方案 3:6Z Cm Lfx Cs Pto/18Z Lfx Cs Pto;标准方案 4:6Z Cm Lfx PAS Pto/18Z Lfx Cs Pto(Z:比嗪酰胺;Am:阿米卡星;Lfx:左氧氟沙星;Cs:环丝氨酸;Pto:丙硫异烟胺;PAS:对氨基水杨酸)。方案中药物书写以药物字母缩写表示,药物书写顺序按药效降序排列。字母前数字代表用药的月数,字母下方数字代表每周用药次数。字母下方无数字即表示每日用药。

1.3 统计学方法

采用 EpiData3.1 软件进行双轨双录入,当发现不一致时,找出原始问卷由录入数据的 2 人同时进行核查。采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行统计分析。用 Kaplan-Meier 法绘制不同结局的生存曲线以及时序检验(log-rank test)来比较两组的生存过程。用 COX 比例风险模型探讨影响痰涂片阴转的影响因素。以 $P < 0.2$ 作为进入 COX 回归模型的界值,无论变量年龄和性别的 P 值是否 < 0.2 ,都将性别和年龄放入模型中。用风险比(hazard ratio,HR)作为衡量变量影响痰涂片阴转大小的指标,当变量 $HR < 1$ 时,这个变量就是影响痰涂片阴转的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2011—2014 年本研究共纳入符合标准的研究对象 127 例,男 90 例(70.9%),女 37 例(29.1%);年龄最小 17 岁,最大 82 岁,中位年龄 51.5 岁(四分位数间距:36.0~60.0 岁);中位体重 60.0 kg(四分位数间距:54.0~65.0 kg);65 例(51.2%)患者有吸烟史;23 例(18.1%)患者有饮酒史。

在 127 例调查对象中,106 例(83.5%)痰涂片阴转,中位阴转时间 145 d(四分位数间距:102~228 d);81 例(63.8%)治愈,46 例(36.2%)治疗无效或死亡。在治愈的患者中,中位阴转时间为 129 d(95%CI:113~145 d),低于治疗无效或死亡的调查对象[中位阴转时间为 239 d(95%CI:170~308 d)](log-rank 检验, $P < 0.001$,图 1)。

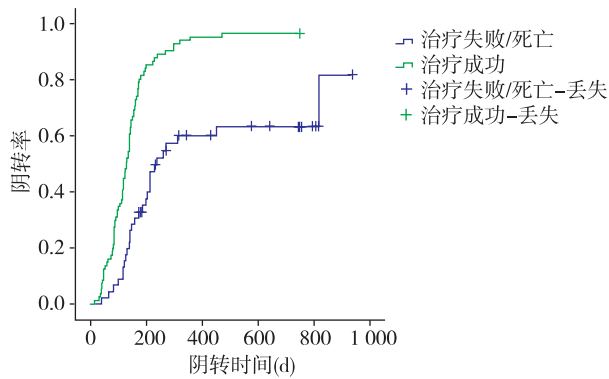


图 1 两种不同结局阴转概率 (Kaplan-Meier) 曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curves of the time to sputum smear conversion according to end-of-treatment outcome

2.2 患者治疗

127 例 MDR-TB 患者中,55 例 (43.3%) 接受个体化治疗方案,治愈 31 例,治愈率 56.4%; 39 例 (30.7%) 接受标准方案 1 治疗,治愈 14 例,治愈率 35.9%; 16 例 (12.6%) 接受标准方案 2 治疗,治愈 11 例,治愈率 68.8%; 2 例 (1.6%) 接受标准方案 3 治疗,治愈 1 例,治愈率 50.0%; 15 例 (11.8%) 接受标准方案 4 治疗,治愈 10 例,治愈率 66.7%。标准化方案的药物剂量应根据患者体重而定,采用下限为宜,一般以 50 kg 为分界线。

2.3 痰涂片阴转的影响因素分析

单因素分析:结果表明,性别、吸烟、饮酒、耐氧氟沙星和初始涂片等级与痰涂片阴转相关($P < 0.2$),而 X 线检查表现中是否有空洞与痰涂片阴转无关($P = 0.748$,表 1)。

多因素分析:进行 COX 回归分析后发现吸烟(HR:0.561,95%CI:0.320~0.984, $P = 0.044$)、耐氧氟沙星(HR:0.556,95%CI:0.317~0.975, $P = 0.041$)、初始涂片等级>1(HR=0.557,95%CI:0.334~0.928, $P = 0.025$)是影响 MDR-TB 患者痰涂片阴转的危险因素(表 2)。

3 讨论

MDR-TB 患者的治疗一直是结核病防控的难点和重点,MDR-TB 患者的药物疗效不佳,治疗费用升高,以及更长的传染期,为 MDR-TB 的防控带来难题。本研究旨在通过对江苏省部分地区 MDR-TB 患者涂片阴转情况的前瞻性队列研究,探讨影响 MDR-TB 患者痰涂片阴转的危险因素,并为及时采取有效控制措施提供理论依据。通过本次前瞻性队列研究,发现痰涂片阴转时间越短,治愈可能性越

表 1 影响耐多药肺结核患者涂片阴转的因素

Table 1 Factors related to sputum smear negative conversion among multidrug-resistant tuberculosis patients

变量	例数	阴转例数 [n(%)]	未经调整模型		
			HR 值	95%CI	P 值
性别					
男	64	56(44.1)	1		
女	63	50(39.4)	0.713	0.486~1.046	0.084
年龄					
≤51 岁	90	76(59.8)	1		
>51 岁	37	30(23.6)	0.881	0.576~1.346	0.557
吸烟					
无	60	56(47.2)	1		
有	65	48(37.8)	0.588	0.396~0.872	0.008
缺失	2	2(1.6)			
饮酒					
无	80	68(53.5)	1		
有	23	16(12.6)	0.647	0.374~1.117	0.118
缺失	24	22(17.3)			
氧氟沙星					
敏感	74	65(51.2)	1		
耐药	39	28(22.0)	0.546	0.346~0.861	0.009
缺失	14	13(10.2)			
初始涂片等级					
≤1	44	41(32.3)	1		
>1	83	65(51.2)	0.502	0.336~0.751	0.001
卡那霉素					
敏感	95	81(63.8)	1		
耐药	14	10(7.9)	0.670	0.347~1.293	0.232
缺失	18	15(11.8)			
体重					
≤60 kg	65	53(41.7)	1		
>60 kg	62	53(41.7)	1.149	0.785~1.683	0.474
工作			1.035	0.855~1.254	0.723
农民	42	34(26.8)			
工人	18	14(11.0)			
无业	55	47(37.0)			
其他	12	11(8.7)			
肺空洞					
无	55	45(35.4)	1		
有	67	59(46.5)	0.938	0.635~1.385	0.748
缺失	5	2(1.6)			
治疗方案			1.029	0.895~1.183	0.689
个体化方案	55	47(44.3)			
标准方案 1	39	28(26.4)			
标准方案 2	16	16(15.1)			
标准方案 3	2	2(1.9)			
标准方案 4	15	13(12.3)			

大,并且吸烟、耐氧氟沙星、初始涂片等级>1 是影响痰涂片阴转的危险因素。

一项荟萃分析研究表明,吸烟与 TB 发病高度

表 2 耐多药肺结核患者影响痰涂片阴转的多因素分析
Table 2 Multivariate analysis of predictors of sputum smear negative conversion among multidrug-resistant tuberculosis patients (n=127)

变量	B	SE	调整模型		
			HR	95% CI	P 值
性别	-0.147	0.263			
男			1		
女			0.864	0.516~1.445	0.577
年龄	-0.327	-0.290			
≤51 岁			1		
>51 岁			0.721	0.408~1.273	0.259
吸烟	-0.587	0.287			
无			1		
有			0.561	0.320~0.984	0.044
缺失					
饮酒	-0.470	0.327			
无			1		
有			0.625	0.329~1.187	0.151
缺失					
氧氟沙星	-0.587	0.287			
敏感			1		
耐药			0.556	0.317~0.975	0.041
缺失					
初始涂片等级	-0.586	0.261			
≤1			1		
>1			0.557	0.334~0.928	0.025

相关,与 TB 复发中度相关,与潜伏性感染低度相关^[5]。同时吸烟已被证实作为延长痰涂片阴转时间的危险因素。Maciel 等^[6]研究发现,与不吸烟者相比,吸烟者需要更长的痰阴转时间。Leung 等^[7]也发现,吸烟是影响痰涂片阴转的危险因素之一。但是也有一些研究认为吸烟对痰涂片的阴转没有影响^[8-9]。本研究发现与吸烟者相比,不吸烟者阴转的风险下降了 41.2%,可能是因为香烟烟雾削弱了人体对 TB 的免疫应答。Shang 等^[10]研究发现香烟烟雾抑制结核杆菌在小鼠体内的保护性免疫反应,抑制 THP-1 细胞和初级人肺泡巨噬细胞的保护作用。但是戒烟使烟雾对人免疫系统的影响减弱甚至消失^[11],而 TB 患者在开始抗结核治疗后通常会停止吸烟,所以才会出现吸烟可能不会影响涂片阴转的错误结论。

众所周知,对二线抗结核药物的耐药能延长痰涂片的阴转时间^[12-13]。氟喹诺酮类药物和二线注射药物在抗 TB 治疗中发挥了至关重要的作用。本研究证实了耐氧氟沙星患者比氧氟沙星敏感者需要更长的涂片阴转时间。

Caetano 等^[14]研究表明,相比于治疗前涂片计数较低者,涂片计数高的患者不易阴转。本研究也发现初始涂片等级较高的结核病患者阴转时间更久。这与以前发表的一些文章的观点一致^[8,14]。MDR-TB 患者的结核分枝杆菌菌落计数越高,那么他们的痰涂片阴转时间越长。这一结果更加凸显了快速检测和早期治疗的重要性。

本研究中仍然存在几个不足。首先,这是一个观察性研究,需要更多的研究来检验这一结果。其次,因为这是一个前瞻性队列研究,虽然我们已尽全力收集丢失的信息,但是在某些情况下,信息丢失不可避免。比如某些患者某个月的痰涂片信息缺失,这或多或少会对我们的结果造成偏倚。最后,这项调查并没有收集患者 HIV 感染状况的信息,这可能是一个重要的影响因子。但在中国,艾滋病毒检测并不是 TB 患者的常规检测项目,因此我们无法评估 HIV 感染的影响。

本研究证实,较早的痰涂片阴转 MDR-TB 患者的治疗效果优于阴转时间较长者;吸烟、耐氧氟沙星、高的初始涂片等级是影响 MDR-TB 患者痰涂片阴转的危险因素。因此,需要采取多种措施有效抑制 MDR-TB 的蔓延,这包括早期发现 TB 患者,及时规范治疗降低耐药率以及控制吸烟等措施。

[参考文献]

[1] WHO. Global tuberculosis report 2015 [EB/OL]. [2016-12-02]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

[2] Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis [J]. *Tuber Lung Dis*, 1996, 77(2):124-129

[3] Salaniponi FM, Christensen JJ, Gausi F, et al. Sputum smear status at two months and subsequent treatment outcome in new patients with smear-positive pulmonary tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(11):1047-1048

[4] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:181-198

[5] Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(10):1049-1061

[6] Maciel EL, Brioschi AP, Peres RL, et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(2):225-228

[7] Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking adversely

- affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(3):738-745
- [8] Abal AT, Jayakrishnan B, Parwer S, et al. Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adults with active pulmonary tuberculosis [J]. *Respir Med*, 2005, 99(4):415-420
- [9] Liu Z, Shilkret KL, Ellis HM. Predictors of sputum culture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(10):1110-1116
- [10] Shang S, Ordway D, Henao-Tamayo M, et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis: evidence from *in vivo* and *in vitro* models [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(9):1240-1248
- [11] Shaler CR, Horvath CN, McCormick S, et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59185
- [12] Basit A, Ahmad N, Khan AH, et al. Predictors of two months culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: findings from a retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93206
- [13] Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6):563-574
- [14] Caetano MP, Carvalho A, Valente I, et al. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis [J]. *Rev Port Pneumol*, 2012, 18(2):72-79

[收稿日期] 2016-09-12

(上接第 345 页)

用杂交技术结合“孙氏”手术治疗夹层累积左锁骨下动脉及左颈总动脉的夹层动脉瘤^[9-10]。以上数据充分表明“孙氏”手术应用的广泛性。本院自 2010 年开展手术治疗 Stanford A 型主动脉夹层动脉瘤以来,早期主要采用传统“孙氏”手术。自 2013 年以来,在传统“孙氏”手术的基础上,做出了局部改良。通过比较发现两组患者在手术时间、体外循环时间、停循环时间、术后出血量、ICU 时间、出院时间上均有显著差异,改良“孙氏”手术组优于传统“孙氏”手术组。传统“孙氏”手术组中,1 例患者术后因肾功能衰竭死亡,1 例患者因术后引流量过多再次行开胸止血术。两组患者随访至今,效果无显著差异。

综上所述,“改良”孙氏手术治疗 Stanford A 型主动脉夹层动脉瘤效果确切,简化了术式,值得进一步推广。

[参考文献]

- [1] Sun L, Qi R, Zhu J, et al. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new “standard” therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? [J]. *Circulation*, 2011, 123(9):971-978
- [2] Bekkers JA, Raap GB, Takkenberg JJ, et al. Acute type A aortic dissection: longterm results and reoperations [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(7):389-396
- [3] Pagni S, Ganzel BL, Trivedi JR, et al. Early and midterm outcomes following surgery for acute type A aortic dissection [J]. *J Card Surg*, 2013, 28(5):543-549
- [4] Sbarouni E, Georgiadou P, Analitis A, et al. Significant changes in platelet count, volume and size in acute aortic dissection [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):4349-4350
- [5] Shrestha M, Fleissner F, Ius F, et al. Total aortic arch replacement with frozen elephant trunk in acute type A aortic dissections: are we pushing the limits too far? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(2):361-366
- [6] Rylski B, Bavaria JE, Beyersdorf F, et al. Type a aortic dissection in marfan syndrome: extent of initial surgery determines long-term outcome [J]. *Circulation*, 2014, 129(13):1381-1386
- [7] Li G, Wu XW, Lu WH, et al. High-sensitivity cardiac troponin T: A biomarker for the early risk stratification of type-A acute aortic dissection? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(3):163-170
- [8] Lee JH, Na B, Hwang Y, et al. Surgical management of aorto-esophageal fistula as a late complication after graft replacement for acute aortic dissection [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 49(1):54-58
- [9] Kim WH, Bae J, Choi SW, et al. Stanford type A aortic dissection in a patient with Marfan syndrome during pregnancy: a case report [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(1):76-79
- [10] 朱云峰, 朱永斌, 吴元兵, 等. 腔内修复术治疗 Stanford B 型主动脉夹层 (附 12 例报告) [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2007, 27(11):1332-1334

[收稿日期] 2015-10-22