



ISSN 1673-6990
CN 11-5437/R

The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

国际结核病与肺部疾病杂志 中文版

The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

2010年12月 第5卷 第4期

论著

- 139 无症状 HIV 成人感染者中胸部 X 线异常与结核病的关联
T. Agizew, M. A. Bachhuber, S. Nyirenda, et al.
- 147 活动性肺结核患者接触者中的结核病发病率
M. Cailleaux-Cezar, D. de A. Melo, G. M. Xavier, et al.
- 152 对结核病治疗依从性不佳患者实行法律干预
E. N. Pritchett, D. Schlossberg, G. Lovett-Glenn, et al.

综述

- 157 细菌噬菌体实验检测结核分枝杆菌利福平耐药:更新的 meta 分析
J. Minion, M. Pai

科学发展动态

- 168 耐多药结核病:流行病学,危险因素及病人发现
J. A. Caminero
- 176 耐多药结核病治疗的临床试验设计的方法学问题:机遇和挑战
C. Lienhardt, G. Davies

ISSN 1673-6990



· 中国防痨协会主办 ·

国际结核病与肺部疾病杂志

中文版

The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease
(CHINESE VERSION)

季刊 第 5 卷 第 4 期 2010 年 12 月 20 日出版
Quartly Volume 5 Number 4 December 20, 2010

主 管： 中国科学技术协会
主 办： 中国防痨协会
编 辑： 国际结核病与肺部疾病杂志中文版
编辑委员会
100035, 北京市西城区东光胡同 5 号
电话: (010) 62257257

主 编： 王黎霞
出 版： 国际结核病与肺部疾病杂志
中文版编辑部
100035, 北京市西城区东光胡同 5 号
电话: (010) 62257257

印 刷： 北京集惠印刷有限责任公司
发 行： 中国防痨协会
定 价： 每期 10 元, 全年 40 元

中国统一连续出版物号: ISSN 1673-6990

国际标准连续出版物号: CN 11-5437/R

责 任 编 辑: 范永德

Responsible Institution

China Association for Science and Technology

Sponsor

Chinese Anti-Tuberculosis Association

Editing

Editorial Board of the International Journal of
Tuberculosis and Lung Disease (Chinese Version)
No. 5 Dongguang Hutong, Xicheng District
Beijing, 100035, China
Tel: 0086-10-62257257

Editor-in-chief: Wang Lixia

Publishing

Editorial Department of the International Journal
of Tuberculosis and Lung Disease (Chinese Version)
No. 5 Dongguang Hutong, Xicheng District
Beijing, 100035, China
Tel: 0086-10-62257257

Printing

Beijing Jihui Printing Co., Ltd.

CSN

ISSN 1673-6990

CN 11-5437/R

Editor: Fan Yongde

国际结核病与肺部疾病杂志

中文版

季刊

第5卷

第4期

2010年12月20日出版

本卷终

目次

论著

- 139 无症状 HIV 成人感染者中胸部 X 线异常与结核病的关联
T. Agizew, M. A. Bachhuber, S. Nyirenda, V. Z. S. A. M. Makwaruzi, Z. Tedla, R. J. Tallaksen, J. E. Parker, J. J. Mboya, T. Samandari
- 147 活动性肺结核患者接触者中的结核病发病率
M. Cailleaux-Cezar, D. de A. Melo, G. M. Xavier, C. L. G. de Salles, F. C. Q. de Mello, A. Rufino-Netto, J. E. Golub, A. Efron, R. E. Chaisson, M. B. Conde
- 152 对结核病治疗依从性不佳患者实行法律干预
E. N. Pritchett, D. Schlossberg, G. Lovett-Glenn, J. Beck, B. Dickman

综述

- 157 细菌噬菌体实验检测结核分枝杆菌利福平耐药:更新的 meta 分析
J. Minion, M. Pai

科学发展动态

- 168 耐多药结核病:流行病学,危险因素及病人发现
J. A. Caminero
- 176 耐多药结核病治疗的临床试验设计的方法学问题:机遇和挑战
C. Lienhardt, G. Davies

The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

Editors-in-Chief Tuberculosis Nulda Beyers, University of Stellenbosch, Tygerberg, South Africa
Lung Disease Moira Chan-Yeung, University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

Associate Editors

NADIA AÏT-KHALED (Algeria)	FERUANDO HOLGUIN (USA)	SHAMIM QAZI (Switzerland)
ISABELLA ANNESI-MAESANO (France)	MICHAEL IADEMARCO (USA)	MARY REICHLER (USA)
HELEN AYLES (Zambia)	WANIS IBRAHIM (Qatar)	RENÉE RIDZON (USA)
MARGARET BECKLAKE (Canada)	S K JINDAL (India)	HANS L RIEDER (Switzerland)
MAARTEN BOSMAN (The Netherlands)	PETER KAZEMBE (Malawi)	I D RUSEN (Canada)
KEN CASTRO (USA)	SANG JAE KIM (Korea)	AKIHIRO SEITA (Egypt)
PATRICK CHAULK (USA)	AFRANIO KRITSKI (Brazil)	TOM SHINNICK (USA)
CHEN-YUAN CHIANG (Taiwan)	UMESH LALLOO (South Africa)	BABIS SISMANIDIS (UK)
HOOSEN COOVADIA (South Africa)	KEIR LEWIS (UK)	TIM STERLING (USA)
PETER D O DAVIES (UK)	ROBERT LODDENKEMPER (Germany)	WAN CHENG TAN (Canada)
KEVIN M DE COCK (USA)	CARL LOMBARD (South Africa)	JEAN-FRANÇOIS TESSIER (France)
CHRIS DYE (Switzerland)	DAVID MANNINO (USA)	SALLY THEOBALD (UK)
DONALD A ENARSON (Canada)	GUY MARKS (Australia)	CHARLES THOEN (USA)
PIERRE ERNST (Canada)	MARC MENDELSON (South Africa)	ARNAUD TRÉBUCQ (France)
MARCOS ESPINAL (Dominican Republic)	CAROLE MITNICK (USA)	MUKUND UPLEKAR (India)
ANNE FANNING (Canada)	JOHN F MURRAY (USA)	MARIEKE VAN DER WERF (The Netherlands)
VICTORINO FARGA (Chile)	ALWYN MWINGA (Zambia)	ARMAND VAN DEUN (Belgium)
STEPHEN GILLESPIE (UK)	MELANIE NEWPORT (UK)	ANDREW VERNON (USA)
STEVE GRAHAM (Australia)	ANDREW NUNN (UK)	ROBERT J WILKINSON (UK)
TONY HARRIES (UK)	ARIEL PABLOS-MENDEZ (Mexico)	BRIAN WILLIAMS (Switzerland)
ROGELIO HERNANDEZ PANDO (Mexico)	MADHUKAR PAI (Canada)	PAN-CHYR YANG (Taiwan)
ANNEKE HESSELING (South Africa)	CHRISTIAN PERRONNE (France)	JEAN-PIERRE ZELLWEGER (Switzerland)

Expert statistical review panel Larry Moulton (USA)

Ex-officio members (The Union)

President of The Union, Michael Iseman (Emeritus, USA)

Manuscripts and correspondence

MANAGING EDITOR	CLARE PIERARD	DIRECTOR OF PUBLICATIONS	NILS E BILLO
TECHNICAL EDITOR	IRENE ROY	MEMBERSHIP/SUBSCRIPTIONS	membership@theunion.org
EDITORIAL ASSISTANT	SARAH WATSON		
EDITORIAL OFFICE	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) 68 boulevard Saint Michel, 75006 Paris, France Tel: (+33 1) 44 32 03 60 Fax: (+33 1) 43 29 90 83 e-mail: journal@theunion.org website: www.theunion.org		

AIMS AND SCOPE. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* is the official journal of The Union. The Journal's main aim is the continuing education of physicians and other health personnel, and the dissemination of the most up-to-date information in the field of tuberculosis and lung health. It publishes original articles and commissioned reviews not only on the clinical and biological and epidemiological aspects, but also—and more importantly—on community aspects; fundamental research and the elaboration, implementation and assessment of field projects and action programmes for tuberculosis control and the promotion of lung health. The Journal welcomes articles submitted on all aspects of lung health, including public health-related issues such as training programmes, cost-benefit analysis, legislation, epidemiology, intervention studies and health systems research.

DISCLAIMER. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect those of The Union.

SUBSCRIPTION INFORMATION. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* is published monthly by The Union. *Individual membership*: 240€. *Electronic membership*: low- and low-middle-income countries 20€; high-middle and high-income countries 65€. *Institutional subscriptions*: 300€. *All payments to*: Membership Services, The Union, 68 boulevard Saint Michel, 75006 Paris, France. e-mail: membership@theunion.org. *Sample copies (libraries)*, *Missing issues*, *Address changes*: contact Membership Services.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS. Instructions on the submission of manuscripts can be obtained from the Editorial Office or the Union website www.theunion.org.

ADVERTISING SALES. Contact Clare Pierard, The Union, at journal@theunion.org.

EXCESS PAGE CHARGE. All articles over required length will be charged 100€ per excess page (see Instructions to authors).

FULL TEXT VERSION ONLINE. The full text version of the Journal is published online as of Volume 1, 1997. Free access to back issues. Access for 2007 is free to Union members and subscribers. Address: www.theunion.org (link) or www.ingentaconnect.com

INDEXING AND ABSTRACTING SERVICES. The Journal is indexed and/or abstracted in the following media: Index Medicus, Medline, Medlars, Excerpta Medica/EMBASE, SciSearch®, Medical Documentation Service®, ISI Alerting Services, Current Contents® / Clinical Medicine, the Science Citation Index®, and the SIIC databases.

ISSN 1027-3719 Copyright © The Union 2010. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of The Union.

© This paper meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper)

无症状 HIV 成人感染者中胸部 X 线异常与结核病的关联

Association of chest radiographic abnormalities with tuberculosis disease in asymptomatic HIV-infected adults

T. Agizew, * M. A. Bachhuber, * S. Nyirenda, * V. Z. S. A. M. Makwaruzi, † Z. Tedla, * R. J. Tallaksen, ‡ J. E. Parker, ‡ J. J. Mboya, § T. Samandari *¶

* BOTUSA, Gaborone, † Nyangabgwe Referral Hospital, Francistown, Botswana; ‡ School of Medicine, West Virginia University, Morgantown, West Virginia, USA; § Disease Control Unit, Ministry of Health, Gaborone, Botswana; ¶ Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

摘要

背景: 博茨瓦纳的弗朗西斯敦和哈博罗内。

目的: 对于寻求异烟肼预防性治疗 (IPT) 的无症状 HIV 感染者 (PLWH), 使用 X 线胸片筛查是否患有肺结核 (TB)。我们描述了在结核病流行地区 HIV 感染者的 X 线胸片影像特征, 并且识别与 TB 有关的特征。

设计: 2004—2006 年的一项关于无症状 HIV 感染者进行 IPT (isoniazid preventive therapy) 的临床试验, 患者行 X 线胸片检查 (CXR), 并且用标准化的 X 线胸片阅读以及记录系统 (CRRS) 进行了阅读。将影像结果与患者包括结核病相关情况在内的临床特征进行比较。

结果: 2 732 张筛查 X 线胸片中, 用 CRRS 对

183 张有 1 个或以上异常的 X 线胸片进行了评分, 其中 42% 有渗出性病变 (36% 在上叶), 35% 实质纤维化, 32% 淋巴结肿大。129 (70%) 例 HIV 感染者中有 22 例 (17%) 明确患有结核病。结核病与上叶渗出性病变 (相对危险度 relative risk [RR] 3.0, 95% 可信区间 1.5~6.2) 和纵隔淋巴结肿大 (相对危险度 RR3.9, 95% 可信区间 1.8~8.4) 有关。上叶渗出性病变或纵隔淋巴结肿大对于 TB 诊断的敏感性和特异性分别为 64% 和 82%。

结论: 综合 X 线胸片特点在预测无症状 HIV 感染者 (PLWH) 是否患结核病方面是有帮助的。CRRS 应该更多的应用于类似的研究中。

关键词: 结核; HIV, 筛查, X 线胸片

X 线胸片在 TB 的筛查和诊断中应用了很长时间, 但近来 HIV 的流行使其应用复杂化。世界卫生组织建议扩大对 HIV 感染者开展结核病预防的计划¹, 这个计划的重要组成部分是对结核病的筛查, 以避免对结核病患者的单药治疗。在排除无症状 HIV 感染合并 TB 时是否需要 X 线胸片是很有争议的, 因为在一些资源有限的国家 X 线胸片是昂贵的, 并且一些研究表明其产出率很低²⁻⁵。如果按照一些人提倡的那样^{3,6}, 将 X 线胸片做为无症状 HIV 感染者的常规筛查项目, 那么明确活动性结核的 X 线胸片特点是项非常有意义的工作。

HIV 感染合并 TB 影像表现常常“不典型”

(例如, 中下肺野的渗出性病变, 淋巴结肿大, 胸腔积液以及缺乏空洞性病变) 或与结核的“典型”表现相反 (例如, 上叶渗出性病变及空洞)⁷⁻¹⁰, 这种多样化现象与免疫抑制的程度有关¹¹⁻¹⁵。HIV 感染者同样也易患很多非结核的其他急、慢性肺部疾病, 具有不典型的影像学特点¹⁶。

撒哈拉以南 (sub-Saharan) 非洲地区结核病筛查的研究报道, HIV 感染人群结核病的患病率为 5%~15%; 但是这些研究包括了有症状和无症状的 HIV 感染者^{2-3,17-18}。美国以前曾经有 3 项评价 X 线胸片筛查无症状 HIV 感染者的研究¹⁹⁻²¹, 但是只有一个报道了其异常影像表现²⁰。据笔者所

知, 现在还没有关于非洲人群中无症状 HIV 感染者的 X 线胸片、以及与结核病诊断相关的研究。因此, 我们收集了 TB 和 HIV 流行地区——博茨瓦那的一项大型队列研究的筛查 X 线胸片和其他临床信息, 这是一项对无症状 HIV 感染者进行异烟肼预防性治疗的临床试验。X 线胸片用胸片阅读及记录系统 (CRRS) 进行了详细检查, 然后分析了结核状况及结核病史。

研究人群及研究方法

对 IPT 感兴趣、在国家 IPT 计划中寻求 IPT 的 HIV 感染者, 被转诊到位于 2 个主要城市弗朗西斯敦和哈博罗内的 8 个当地诊所的研究护士处。几乎所有的转诊者都是最近诊断为 HIV 感染, 并都接受了 HIV 护理服务的初始评估。根据国家 IPT 计划的筛查程序, 第一阶段是筛查排除候选者, 如果没有相关资料证实患者感染 HIV、有患病的症状 (例如发热, 咳嗽, 乏力, 体质量减轻, 或查体淋巴结肿大, 黄疸及肺部疾病), 过去 3 年内有结核病史, 或 AIDS 患者将被排除²³。详细的筛查结果另有发表²⁴。

在第一阶段没有被排除的无症状候选者均根据国家健康计划进行 X 线胸片检查, X 线胸片首先由执行此项研究的内科医生解读, 然后由 2 位阅片专家中的 1 位独立阅读。这 2 位阅片专家中 1 位为肺部专家 (JEP), 另一位为影像专家 (RJT)。阅片专家在不清楚临床资料, 包括结核病状况及结核病史的情况下做出诊断, 并且做为本研究分析的最终诊断。如果任何 1 位专家与执行研究的内科医生的诊断一致, 那么这张 X 线胸片是否异常就可确定。如果 1 位阅片专家不同意内科医生的诊断, 那么另 1 位专家也阅读本片来解决分歧。X 线胸片若有下列任何一项表现都被认为可疑符合 TB: 空洞、纤维化、渗出、结节、胸膜增厚或胸腔积液、粟粒病变、肺门或纵隔淋巴结肿大和心包积液。这些可疑 TB 的 X 线胸片再利用 CRRS 进行评分。

X 线胸片异常的 HIV 感染者接受了关于结核的进一步检查, 包括体格检查、如有必要复查 X 线胸片、可能的话进行痰涂片及培养。符合以下条件被诊断为未患结核病 (状态“非结核”): 在没有经过任何抗结核治疗情况下复查 X 线胸片正常; 6 个月及以上没有任何结核症状并且从没有接受过 IPT; 停止 IPT 后 6 个月及以上没有结核症状; 有其他的诊断来解释 X 线胸片的异常。若受检者 X 线胸片异常并符合以下情况的被认为患有结核 (状

态“结核”): TB 培养阳性; 抗酸杆菌涂片阳性; 抗结核治疗有效; 或没有其他诊断从而开始抗结核治疗。

进行痰及血液标本涂片及培养的标准方法在别处列出²⁵。结核菌素皮肤试验 (TST) 使用 5 个单位的 RT23 结核菌素 (国立血清研究所, 哥本哈根, 丹麦), 由执行本项研究的护士在 48~72 h 内观察注射局部的皮肤情况。

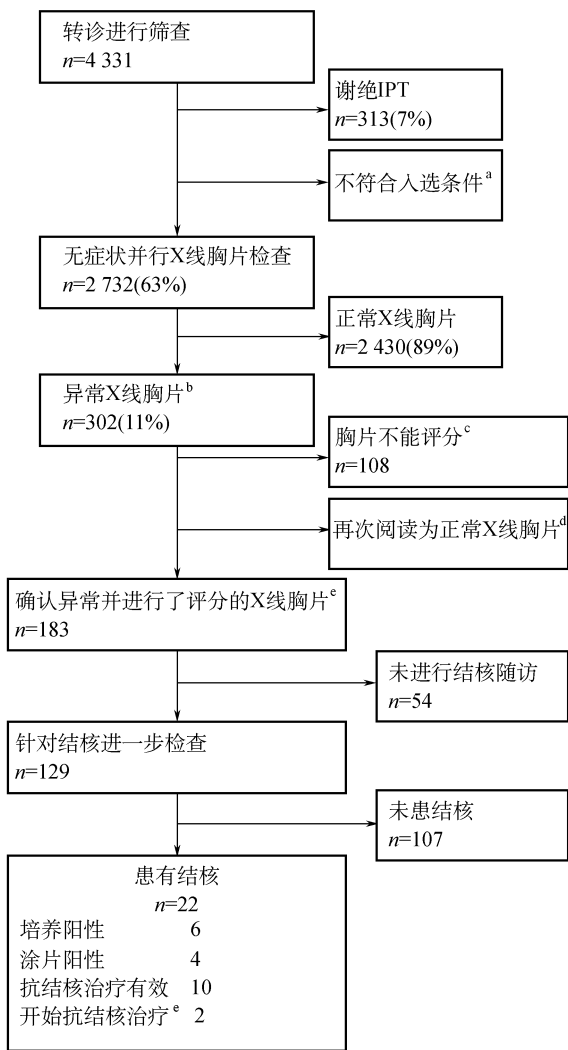
数据利用标准化的病例报告表收集, 并且双录入到 Clindex 数据库 (Fortress 医疗系统, 明尼阿波利斯, 明尼苏达州, 美国)。利用 SAS (SAS Institute, version 9.1, Cary, NC, USA) 比较双侧 Fisher's 精确检验的 *P* 值和相对危险度比例。*P* 值小于 0.05 认为是差异有统计学意义的。

这项研究设计经过了博茨瓦纳健康研究和发展委员会和美国佐治亚州亚特兰大市疾病预防控制中心的机构审查委员会的批准, 所有受检者均签署了知情同意书。临床试验注册号 NCT00164281, 可通过 <http://www.clinicaltrials.gov> 查看。

结 果

2004 年 11 月—2006 年 6 月, 4 331 位 HIV 感染者被转诊加入 IPT 试验; 37% ($n=1\ 286$) 在筛查第一阶段被排除或谢绝 ($n=313$) (图 1)。大多数的候选者 (57%) 被排除是因为有疾病症状, 他们被转诊到当地临床医生进一步评估。2 732 例无症状的 HIV 感染者行 X 线胸片检查, 这其中 11% (302/2 732) 异常 X 线胸片可疑符合结核, 内科医生与阅片专家之间总的 kappa 一致性检验值为 0.92 (包括正常和异常 X 线胸片), 这其中包括大量的正常 X 线胸片 (数据未显示)。然而, 29% (86/295, 7 例缺少内科医生的诊断结果) 最初被内科医生诊断为正常的 X 线胸片之后被 2 位阅片专家都诊断为异常, 这些候选者的筛查详细结果已另外发表²⁵。

在研究的早期阶段, X 线胸片异常的 HIV 感染者被支持进行进一步的治疗。因此, 64% (194/302) 的异常 X 线胸片可获得并可利用 CRRS 系统进行评分, 11 (6%) 张 X 线胸片在用 CRRS 复阅时被认为是正常而被排除, 剩余 183 张 CRRS 表格用于分析。98% (180/183) 的 X 线胸片质量在 CRRS 有记录, 分别为高质量 71%、可接受质量 28% 和低质量但能说明问题的 1%。在这些 X 线胸片异常的候选者中, X 线胸片利用 CRRS 进行评分的较未用 CRRS 评分的患者 TST 阳性率更高



a) 候选者欲接受 IPT, 但因以下原因不合格: 疾病, 曾经接受 IPT, 怀孕, 肝炎病史, 缺乏 HIV 感染的证据或近 3 年内曾患结核。

b) X 线胸片有以下表现, 被认为异常并且可疑符合结核: 空洞、纤维化、渗出、结节、胸膜增厚和胸腔积液、粟粒结节、肺门或纵隔淋巴结肿大或心包积液。

c) X 线胸片利用标准化 CRRS 评分²²。

d) 在筛查时 X 线胸片由执行研究的内科医生阅读, 之后为了用 CRRS 评分由 2 位专家再次阅读。

e) 10 例患者涂片及培养结果阴性或丢失, 但临床上抗结核治疗有效; 2 例患者根据临床判断开始抗结核治疗, 但是在能评价治疗效果之前患者死亡。

IPT=异烟肼预防治疗; CXR=X 线胸片; TB=结核; HIV=人类免疫缺陷病毒; CRRS=X 线胸片阅读和记录系统。

图 1 博茨瓦纳从无症状 HIV 感染者中筛查出 X 线胸片异常的患者, 经 CRRS 评分并诊断合并结核的示意图

(分别为 43% [79/183] 和 30% [36/119], $P = 0.029$)。这 2 组患者的其他基本特征差异无统计学意义 (数据未显示)。

表 1 为这 183 例 X 线胸片异常的无症状 HIV

感染者的一般资料和临床特征: 60% (110/183) 是女性, 中位年龄为 34 岁 (范围 18~67)。97% (177/183) 已知 CD4 淋巴细胞计数: 中位 CD4 淋巴细胞计数为 222 个/ μl (范围 5~2 839)。当地诊所是最常见的转诊地点 (99/183, 54%)。24% (34/144) 的患者有结核病史, 中位时间为筛查前 7 年。70% (129/183) 的候选者进行了针对结核的进一步检查, 其中 17% (22/129) 患有结核, 10 例有实验室证据 (例如, 涂片和/或培养阳性, 见图)。那些没有患结核的候选者在筛查后进行了中位时间为 9 个月的随访。

表 1 无症状 HIV 感染成人异常 X 线胸片的特点, 博茨瓦纳 ($n=183$)

特点	N (%) ^a
一般情况 ($n=183$)	
女	110 (60)
年龄, 中位年龄 (范围)	34 (18~67)
临床	
体质量指数 < 18.5 ($n=133$)	38 (29)
正在逆转录病毒治疗 ($n=181$)	8 (4)
CD4 淋巴细胞, 中位细胞数/ μl ($n=177$)	222
有 BCG 疤痕 ($n=124$)	91 (73)
TST ≥ 5 mm ($n=159$)	69 (43)
患结核 ($n=129$)	22 (17)
转诊来源 ($n=183$)	
地方诊所	99 (54)
自愿咨询和检验中心	57 (31)
其他	27 (15)
暴露史	
≥ 3 年前有结核病史 ($n=144$)	34 (24)
中位病史时间 (年)	7
矿厂工作史 ($n=126$)	10 (8)
肺炎或胸部感染史 ($n=132$)	12 (9)
有吸烟史或现在吸烟 ($n=128$)	17 (13)

a) 并未获知所有 HIV 感染者的所有临床特点。HIV=人类免疫缺陷病毒; BCG=卡介苗; TST=结核菌素皮肤试验; TB=结核

183 例有 CRRS 表格的 HIV 感染者中, 55% ($n=101$) 有 1 个以上的影像异常。85% ($n=156$) 有肺实质异常, 其中 38% (59/156) 有多处肺实质异常 (表 2)。在肺实质异常中, 最常见的是渗出性病变 (42%, $n=77$)、纤维化 (35%, $n=64$) 和结节 (27%, $n=49$)。15% ($n=28$) 有胸膜异常; 其中 36% (10/28) 有多处胸膜异常 (表 3)。肋膈角变钝是最常见的胸膜异常 (9%, $n=17$), 其次为肺尖胸膜增厚 (肺尖胸膜帽) (6%, $n=11$) 和胸腔积液或胸膜增厚 (5%, $n=10$)。38% ($n=70$) 的 HIV 感染者被记录有中心结构异常, 最常见的是肺门或纵隔淋巴结肿大 (32%, $n=58$)。

表 2 无症状 HIV 感染成人 X 线胸片的实质异常, 博茨瓦纳 ($n=183$) (%)

	合计 n (%)	原发或继发 ^a		分布 ^b		肺野 ^c		
		原发 n	继发 n	双侧 n	单侧 n	上肺野 n	中野 n	下野 n
任何异常	156(85) ^d							
空洞	14(8)	10(71)	4(29)	4(29)	10(71)	9(50)	6(33)	3(17)
纤维化	64(35)	59(92)	5(8)	20(32)	42(68)	56(69)	15(19)	10(12)
渗出性病变	77(42)	71(91)	7(9)	20(27)	55(73)	35(36)	27(28)	36(37)
结节	49(27)	38(76)	12(24)	20(48)	22(52)	23(35)	26(40)	16(25)
肺叶体积缩小、萎谢、支气管扩张	27(15)	—	—	6(22)	21(78)	22(81)	0	5(19)
钙化肉芽肿	14(8)	—	—	5(45)	6(55)	9(56)	5(31)	2(13)
未钙化肉芽肿	2(1)	—	—	0	2(100)	1(50)	(50)	0

a) 在 X 线胸片阅读和记录系统里只有空洞、纤维化、渗出性病变和结节被分为原发和继发。有些候选者既有原发病灶又有继发病灶, 使其加和大于总数。

b) 有些异常的分布没有记录, 使其加和小于总数。

c) 一些 HIV 感染者的异常累及 1 个以上的肺野 (例如, 累积中上肺野的渗出性病变), 所以加和大于总数。

d) 156 与 183 之间的差异是那些只有胸膜或中心结构异常的 HIV 感染者 (表 3), 这列括号内的百分数是以 183 为总数计算的

表 3 无症状 HIV 感染成人 X 线胸片胸膜和中心结构异常的表现, 博茨瓦纳 ($n=183$) (%)

	总计 n	部位 ^a		分布	
		右侧 n	左侧 n	双侧 n	单侧 n
胸膜异常					
任何异常	28 (15) ^b				
肺尖胸膜帽	11 (6)	6 (46)	7 (64)	2 (18)	9 (82)
胸膜增厚或胸腔积液	10 (5)	4 (40)	6 (60)	0	10 (100)
肋膈角变钝	17 (9)	10 (59)	7 (41)	0	17 (100)
中心结构异常					
任何异常	70 (38)	—	—	—	—
气管移位	9 (5)	7 (78)	2 (22)	—	—
肺门上提	28 (15)	22 (63)	13 (37)	7 (25)	21 (75)
纵隔移位	7 (4)	4 (57)	3 (43)	—	—
肺门淋巴结肿大	50 (27)	32 (52)	29 (48)	11 (22)	39 (78)
纵隔淋巴结肿大	12 (7)	6 (46)	7 (64)	1 (8)	11 (92)
纵隔或肺门淋巴结肿大	58 (32)	36 (52)	33 (48)	11 (19)	47 (81)
钙化淋巴结	8 (4)	—	—	—	—

a) 有些异常为双侧, 在左侧和右侧都有记录; 因此, 总计超过 100%。

b) 28 与 183 之间的差异是那些只有肺实质异常而没有胸膜或中心结构异常的 HIV 感染者 (表 3), 这列括号内的百分数是以 183 为总数计算的

12% (22/183) 的候选者患有结核, 其他可解释的 X 线胸片异常原因有结核病史 (17%, 中位时间为筛查前 7 年)、吸烟史 (6%)、结核以外的其他肺部感染病史 (4%) 或矿山工作史 (1.6%); 59% 没有其他可以解释的合理病史。表 4 总结了已知结核状态的候选者 (患有结核和未患结核) 的 X 线胸片表现特点。渗出性病变 (相对危险度 [RR] 2.5, 95% 可信区间 1.1~5.8)、上叶渗出性病变 (RR3.0, 95% 可信区间 1.5~6.2) 和纵隔淋巴结

肿大 (RR3.9, 95% 可信区间 1.8~8.4) 与结核病显著相关。上叶渗出性病变或纵隔淋巴结肿大总的敏感性为 64% (14/22), 特异性为 82% (88/107, 表 4)。在结核患者中, CD4 细胞 $< 200/\mu\text{l}$ 的候选者较 CD4 细胞 $\geq 200/\mu\text{l}$ 更易于有纵隔淋巴结肿大 (4/10, 0/12, $P=0.029$)。这种关联在上叶渗出性病变上并不明显 (CD4 细胞 $< 200/\mu\text{l}$ [5/10], CD4 细胞 $\geq 200/\mu\text{l}$ [5/12], $P=1.00$)。

表 4 无症状 HIV 感染成人影像异常在结核患者和非结核患者中的比较, 博茨瓦纳 (TB=183, 非 TB=107)

异常 ^a	TB n(%)	非 TB n(%)	RR(95% 可信区间)	敏感性%(95% 可信区间) ^b	特异性%(95% 可信区间) ^b	阳性预测值% (95%可信区间) ^b	阴性预测值% (95%可信区间) ^b
实质异常							
任意	22(100)	89(83)	— ^c	100(82~100)	17(11~26)	20(13~29)	100(78~100)
空洞	3(14)	8(7)	1.7(0.6~4.8)	14(4~36)	93(85~96)	27(7~61)	84(76~90)
渗出	15(68)	44(41)	2.5(1.1~5.8) ^d	68(45~85)	59(49~68)	25(15~39)	90(80~96)
上叶渗出	10(45)	18(17)	3.0(1.5~6.2) ^d	45(25~67)	83(74~89)	36(19~56)	88(80~93)
中下肺野渗出	9(41)	31(29)	1.5(0.7~3.3)	41(21~63)	71(61~79)	23(11~39)	85(76~92)
纤维化	7(32)	40(37)	0.8(0.4~1.9)	32(15~55)	63(53~72)	15(7~29)	82(71~89)
结节	7(32)	30(28)	1.2(0.5~2.6)	32(15~55)	72(62~80)	19(9~36)	84(74~90)
肺叶体积缩小、 萎陷或支气管扩张	2(9)	20(18)	0.5(0.1~2.0)	9(2~31)	81(72~88)	9(2~31)	81(72~88)
肉芽肿	1(5)	9(8)	0.6(0.1~3.8)	5(0~25)	92(84~96)	10(1~46)	82(74~89)
胸膜							
任意	2(9)	15(14)	0.7(0.2~2.6)	9(2~31)	86(78~92)	12(2~38)	82(74~100)
肺尖胸膜帽	1(5)	5(5)	1.0(0.2~6.1)	5(0~25)	95(89~98)	17(1~64)	83(75~89)
增厚或积液	1(5)	4(4)	1.2(0.2~7.1)	5(0~25)	96(90~99)	20(1~70)	83(75~89)
肋膈角变钝	1(5)	9(8)	0.6(0.1~3.8)	5(0~25)	92(84~96)	10(1~46)	82(74~89)
中心结构							
任意	10(45)	42(39)	1.2(0.6~2.6)	45(25~67)	61(51~70)	19(10~33)	84(74~91)
气管移位	1(5)	5(5)	1.0(0.2~6.1)	5(0~25)	95(89~98)	17(1~64)	83(75~89)
肺门上提	4(18)	17(16)	1.1(0.4~3.0)	18(6~41)	84(75~90)	19(6~43)	83(75~90)
纵隔移位	0	4(4)	—	0(0~18)	96(90~99)	0(0~60)	82(74~88)
肺门或纵隔淋巴 结肿大	9(41)	35(33)	1.3(0.6~2.9)	41(21~63)	67(57~76)	20(10~36)	85(75~91)
肺门淋巴结肿大	6(27)	33(31)	0.9(0.4~2.0)	27(12~50)	69(59~78)	15(6~31)	82(72~89)
纵隔淋巴结肿大	4(18)	3(3)	3.9(1.8~8.4) ^d	18(6~41)	97(91~99)	57(20~88)	85(77~91)
淋巴结钙化	1(5)	5(5)	1.0(0.2~6.1)	5(0~25)	95(89~98)	17(1~64)	83(75~89)
综合							
任何渗出或淋巴 结肿大	18(82)	57(53)	3.2(1.2~9.0) ^d	82(59~94)	47(37~57)	24(15~35)	93(81~100)
上叶渗出或任何 淋巴结肿大	15(68)	32(30)	3.7(1.6~8.5) ^d	68(45~85)	70(60~78)	32(20~47)	91(83~96)
中下肺野渗出和 任何淋巴结肿大	14(64)	46(43)	2.0(0.9~4.5)	64(41~82)	57(47~66)	23(14~36)	88(78~95)
任何渗出和纵隔 淋巴结肿大	16(73)	45(42)	3.0(1.2~7.1) ^d	73(50~88)	58(48~67)	26(16~39)	91(81~96)
上叶渗出和纵隔 淋巴结肿大	14(64)	19(18)	5.1(2.3~11) ^d	64(41~82)	82(73~89)	42(26~61)	92(84~96)
中下叶渗出和淋 巴结肿大	10(45)	32(30)	1.7(0.8~3.7)	45(25~67)	70(60~78)	24(13~40)	86(77~92)

a) 一个患者的某种异常可能是多发的 (例如: 多发空洞), 但是只计数 1 次。

b) 单个比例的可信区间利用连续性校正的方法计算 26。

c) 双向 Fisher's 精确检验, $P=0.041$ 。

d) 差异有统计学意义。

RR=相对危险因子

表5 无症状 HIV 感染成人与结核病史有关的影像异常, 博茨瓦纳 ($n=144$)

异常 ^a	有 TB 病史 n (%)	没有 TB 病史 n (%)	RR (95% 可信区间)
实质异常			
任意	31 (91)	92 (84)	1.8 (0.6~5.3)
空洞	2 (6)	8 (7)	0.8 (0.2~3.0)
渗出	8 (24)	50 (45)	0.5 (0.2~0.9) ^b
纤维化	27 (79)	28 (25)	6.2 (2.9~13.4) ^b
结节	6 (18)	35 (32)	0.5 (0.2~1.2)
肺叶体积缩小、萎陷或支气管扩张	9 (26)	10 (9)	2.4 (1.3~4.3) ^b
肉芽肿	10 (29)	2 (2)	4.6 (3.0~7.1) ^b
胸膜			
任意	11 (32)	12 (11)	2.5 (1.4~4.4) ^b
肺尖胸膜帽	7 (21)	3 (3)	3.5 (2.1~5.9) ^b
增厚或积液	4 (12)	5 (5)	2.0 (0.9~4.4)
肋膈角变钝	5 (15)	8 (7)	1.7 (0.81~3.7)
中心			
任意	16 (47)	38 (35)	1.5 (0.8~2.7)
气管移位	5 (15)	1 (1)	4.0 (2.4~6.4) ^b
肺门上提	11 (32)	9 (8)	3.0 (1.7~5.1) ^b
纵隔移位	5 (15)	1 (1)	4.0 (2.4~6.4) ^b
肺门或纵隔淋巴结肿大	11 (32)	33 (30)	1.1 (0.6~2.0)
肺门淋巴结肿大	10 (29)	28 (25)	1.2 (0.6~2.2)
纵隔淋巴结肿大	1 (3)	8 (7)	0.45 (0.1~3.0)
淋巴结钙化	2 (6)	4 (4)	1.4 (0.45~4.6)

a) 一个患者可能是多发的某种异常 (例如: 多发空洞), 但是只计数 1 次。39 位患者没有结核病史的记录。

b) 差异有统计学意义。

RR=相对危险因子

我们发现结核病史与影像异常显著相关 (表 5), 包括纤维化 (RR 6.2, 95% 可信区间 2.9~13.4)、肺叶体积缩小、萎陷或支气管扩张 (RR 2.4, 95% 可信区间 1.3~4.3)、肺尖胸膜帽 (RR 3.5, 95% 可信区间 2.1~5.9)、肺门上提 (RR 3.0, 95% 可信区间 1.7~5.1)。肉芽肿、肺尖胸膜增厚、气管和纵隔移位也与结核病史有关。

讨 论

利用现有的标准化 CRRS, 我们详细描述了在撒哈拉沙漠以南非洲, 对一个最大的无症状 HIV 感染、有异常 X 线胸片的队列进行 IPT 筛查研究中的 X 线胸片发现, 并且分析了其与结核病的相关性。

据来自于博茨瓦纳和美国等报道, 无症状 HIV 感染者的 X 线胸片异常率为 4%~14.5%^{4,20-21}, 我们研究报道的 11% 的 X 线胸片异

常率在此范围内。我们研究设计的目的不是解释所有 X 线胸片异常的病因, 17% 的异常被认为是由结核所致, 另外 24% 有结核病史可以解释 X 线胸片的异常, 我们观察到的与结核病史相关的异常包括纤维化、肉芽肿、中心结构异常、肺尖帽和肺叶体积缩小、萎陷或支气管扩张, 这些也是熟知的结核病的后遗症²⁷。据我们所知没有关于类似非洲人群的异常 X 线胸片病因的研究, 所以很难推测这些影像异常的病因。然而, 有 2 个研究是有帮助的, 一个是来自卢旺达, 另一个来自美国, 这 2 个研究积极寻求有症状或没有肺部疾病症状但住院的 HIV 感染者 X 线胸片异常的病因。他们发现结核是最常见病因 (23%~26%), 然后是非结核分枝杆菌、隐球菌、Kaposi's 肉瘤²⁸⁻²⁹ 等引起的。

实质渗出性病变, 尤其是发生在上叶, 和纵隔淋巴结肿大与无症状 HIV 感染人群合并结核显著相关, 分别是未患结核患者的 2.5、3.0 和 3.9 倍。

一个乌干达的研究发现,上叶渗出病变是症状不稳定 HIV 感染合并肺结核最常见的影像学表现⁸。然而,有研究报道在 CD4 细胞计数低的 HIV 感染者合并结核患者中上叶渗出病变并不常见¹²,这与我们的研究结果相反。我们观察到的纵隔淋巴结肿大与 CD4 细胞计数低的 HIV 感染合并结核病的相关性,其他研究有同样发现^{13,15}。

上叶渗出病变或纵隔淋巴结肿大诊断结核总的敏感性和特异性分别为 64% 和 82%,虽然不完美,但与其他研究报道的结果有可比性。Van Cleef 等报道肯尼亚内罗毕的 HIV 感染的 TB 患者,“与结核病高度一致”的 X 线胸片”(例如,斑片或结节影,空洞和钙化影)的敏感性为 49%³⁰。X 线胸片的空洞病变常被认为高度提示结核,尤其是在结核病流行的国家。然而,一项 1997 年对于博茨瓦纳有症状患者的研究报道,X 线胸片上空洞性病变的敏感性和特异性分别为 47% 和 74%³¹。我们的研究发现,结合上叶浸润渗出性改变或纵隔淋巴结肿大对无症状 HIV 感染合并结核的诊断是有临床价值的,因为有研究报道在应用恰当时,痰涂片的敏感性只有 50%³²。尽管如此,任何 X 线胸片异常都要保持高度怀疑,因为 HIV 感染合并结核的影像表现非常多样化。

由于不同观察者之间的差异,甚至是同一观察者自身差异使得 X 线胸片评价肺结核的应用有一定限制³³⁻³⁴。为了缩小这种差异,我们应用了由 Neil W White 提出的标准 CRRS²²。它是以国际抗癌联盟和国际劳动组织关于肺占位性病变的 X 线胸片评分表格为参照提出的。尽管不是基于一组标准化的 X 线胸片,评分系统可以准确的描述结核相关的异常情况。2 位阅片专家在影像发现和他们的描述上没有实质性的不同,并且应用表格使得影像异常变得准确的表格化。有可能我们发现的相关性正是归功于这种标准化的方案;要增强广泛应用 CRRS 的信心,需要在类似的研究中验证它的价值,包括培训非专业的内科医生应用 CRRS。

本研究的一个重要不足之处是 55% 的结核病例不是由涂片和/或培养证实的,并且有 30% (54/183) X 线胸片异常的人无法确定是否患结核。本研究采用的是博茨瓦纳的结核诊断标准,它基于涂片诊断,但实际上常常是依据临床或影像学诊断³⁵。然而,107 位未患结核的人经过长时间的观察证实是真阴性的,因为 HIV 感染合并结核的进展是很快的³⁶⁻³⁷。另一不足之处是 36% 的 X 线胸片未能用 CRSS 评分。经 CRRS 评分的候选者与未

评分的候选者只有 TST 阳性率差异有统计学意义。此外,资料显示在本组患者中 TST 阳性与患结核有关²²;然而,结核的患病率在使用和未使用 CRRS 评分的 2 组患者中差异没有统计学意义,所以缺失的数据似乎不影响我们的结论。

总之,我们给出了在博茨瓦纳 X 线胸片异常的无症状 HIV 感染合并结核的真实患病率。同时在这群人中发现很多不同的影像异常,多由结核或肺炎病史所致,上叶渗出或纵隔淋巴结肿大被发现与活动性肺结核有关。这个研究证明 CRRS 很有用,我们推荐其他肺部筛查项目也可应用它。最后,除非有快速诊断结核的先进技术,X 线胸片在全世界范围内仍然是筛查和诊断结核的重要依据,并且需要对 TB 流行地区的 HIV 感染者影像表现和 X 线胸片异常的病因进一步研究。

(李多译 吕平欣校 刘宇红审)

(本文编辑:张晓进)

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the services of the research nurses, health educators and laboratory technicians, data manager, data clerks, as well as the Botswana volunteers in the IPT trial, for making this study possible. The trial was funded by the CDC, Atlanta, Georgia, USA, and the United States Agency for International Development. The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the views of the funding agencies.

References

- 1 World Health Organization. WHO Three I's meeting: intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf Accessed November 2009.
- 2 Mohammed A, Ehrlich R, Wood R, et al. Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 792-795.
- 3 Day JH, Charalambous S, Fielding KL, et al. Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 523-529.
- 4 Mosimaneotsile B, Talbot EA, Moeti TL, et al. Value of chest radiography in a tuberculosis prevention programme for HIV-infected people, Botswana. *Lancet* 2003; 362: 1551-1552.
- 5 Were W, Moore D, Ekwaru P, et al. A simple screening tool for active tuberculosis in HIV-infected adults receiving antiretroviral treatment in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 47-53.
- 6 Jones-Lopez EC, Ellner JJ, Whalen CC. Subclinical tuberculosis: a new entity? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1069-1070.
- 7 Aderaye G, Bruchfeld J, Assefa G, et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. In-

- fection 2004; 32: 333–338.
- 8 Johnson JL, Vjecha MJ, Okwera A, et al. Impact of human immunodeficiency virus type-1 infection on the initial bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Uganda. Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 397–404.
 - 9 Noronha D, Pallangyo KJ, Ndosi BN, et al. Radiological features of pulmonary tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *East Afr Med J* 1991; 68: 210–215.
 - 10 Asimos AW, Ehrhardt J. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HIV seropositive patients. *Am J Emerg Med* 1996; 4: 359–363.
 - 11 Abouya L, Coulibaly IM, Coulibaly D, et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2-infected patients in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 436–440.
 - 12 Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection; radiographic appearance is related to CD4 + T-lymphocyte count. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 518–521.
 - 13 Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292–1297.
 - 14 Keiper MD, Beumont M, Elshami A, et al. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1995; 107: 74–80.
 - 15 Perlman DC, el Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997; 25: 242–246.
 - 16 Aviram G, Fishman JE, Boiselle PM. Thoracic infections in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Semin Roentgenol* 2007; 42: 23–36.
 - 17 Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1500–1507.
 - 18 Mugisha B, Bock N, Mermin J, et al. Tuberculosis case finding and preventive therapy in an HIV voluntary counseling and testing center in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 761–767.
 - 19 Olson PE, Wallace MR, Grillo MP, et al. Lack of utility of routine chest radiographs in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10: 446–447.
 - 20 Schneider RF, Hansen NI, Rosen MJ, et al. Lack of usefulness of radiographic screening for pulmonary disease in asymptomatic asymptomatic HIV-infected adults. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Arch Intern Med* 1996; 156: 191–195.
 - 21 Freedberg KA, Malabanan A, Samet JH, et al. Initial assessment of patients infected with human immunodeficiency virus; the yield and cost of laboratory testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1134–1140.
 - 22 Den Boon S, Bateman ED, Enarson DA, et al. Development and evaluation of a new chest radiograph reading and recording system for epidemiological surveys of tuberculosis and lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1088–1096.
 - 23 Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1–19.
 - 24 Mosimaneotsile B, Mathoma A, Chengeta B, et al. Isoniazid tuberculosis preventive therapy in HIV-infected adults accessing anti-retroviral therapy; a Botswana experience, 2004–2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; In press.
 - 25 Agizew T, Arwady MA, Yoon JC, et al. Tuberculosis among asymptomatic HIV-infected adults with abnormal chest radiographs screened for TB preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 45–51.
 - 26 Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion; comparison of seven methods. *Statist Med* 1998; 17: 857–872.
 - 27 McGuinness G, Rubinowitz AN. Imaging of thoracic tuberculous infections. In: Rom W M, Garray S M, eds. *Tuberculosis*. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA; Lippincott Williams & Wilkins; 2004; pp 395–425.
 - 28 Gold JA, Rom WN, Harkin TJ. Significance of abnormal chest radiograph findings in patients with HIV-1 infection without respiratory symptoms. *Chest* 2002; 121: 1472–1477.
 - 29 Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, et al. Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda. A fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1591–1596.
 - 30 van Cleeff MR, Kivihya-Ndugga LE, Meme H, et al. The role and performance of chest X-ray for the diagnosis of tuberculosis; a cost-effectiveness analysis in Nairobi, Kenya. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 111.
 - 31 Lockman S, Hone N, Kenyon TA, et al. Etiology of pulmonary infections in predominantly HIV-infected adults with suspected tuberculosis, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 714–723.
 - 32 Perkins MD, Roscigno G, Zumla A. Progress towards improved tuberculosis diagnostics for developing countries. *Lancet* 2006; 367: 942–943.
 - 33 Garland LH. Studies on the accuracy of diagnostic procedures. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1959; 82: 25–38.
 - 34 Zellweger JP, Heinzer R, Touray M, et al. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1123–1126.
 - 35 Huebner RE, Moeti TL, Binkin NJ, et al. Survey of physician use of radiography and sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis and follow-up in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 333–338.
 - 36 Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2: 1502–1504.
 - 37 Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; 2: 150–158.

活动性肺结核患者接触者中的结核病发病率

Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis

M. Cailleaux-Cezar, * D. de A. Melo, * G. M. Xavier, * C. L. G. de Salles, * F. C. Q. de Mello, * A. Rufino-Netto,† J. E. Golub,‡ A. Efron,‡ R. E. Chaisson,‡ M. B. Conde*

* Instituto de Doenças do Torax, Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, †Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ‡Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

摘要

背景: 在巴西, 对于潜伏结核感染 (LTBI) 的治疗只应用于那些接触痰菌涂阳患者、年龄小于 15 岁、结核菌素皮试 (TST) 结果 ≥ 10 mm、没有接种过卡介苗 (BCG) 的人群以及那些无论是否接种过 BCG 但 TST 结果 ≥ 15 mm 的接触者。

目的: 评估 2 年发病率和不符合巴西 LTBI 治疗标准的结核病接触者中的一些预测指标。

设计: 人群回顾性研究。12~15 岁接触者以及那些 > 15 岁但不符合巴西 LTBI 治疗标准者进入研究范围。

结果: 结核病发病率为 3.2% (22/667), 估

计结核病发病率为 1 649/10 万; 349 例 TST 结果 ≥ 5 mm 接触者 (5.4%) 发病的危险性高于 318 例 TST 结果 < 5 mm 接触者 (0.9%; RR6.04, 95% CI 1.7~20.6)

结论: 不符合巴西 LTBI 治疗标准的接触者中, 如此高的发病率强烈建议这些标准应重新考虑。另外, 即使接种过 BCG 的接触者, TST 硬结 ≥ 5 mm 是唯一的可以预测在 2 年内发病的变量。

关键词: 肺结核; 潜伏结核感染; 结核菌素试验

评价和治疗那些最有可能发展为活动性肺结核的人群是低结核发病率 (所有形式的活动性结核发病率低于 10/10 万) 国家结核控制计划的一个重要组成。在这种情况下, 结核菌素皮试 (TST) 结果 ≥ 5 mm 的活动性肺结核患者接触者接受 6~9 个月异烟肼来治疗潜伏结核感染 (LTBI)。只有这些被建议进行 LTBI 治疗的接触者将接受检查。然而, 在高发病率 ($\geq 100/10$ 万) 地区, 对接触者的评估不是结核病控制计划的优先项目, 而应尽最大努力发现和治理活动性肺结核患者。

2006 年, 巴西所有的结核病患者为 95 000 例, 居拉丁美洲之首, 世界第 5。总的结核病发病率为 50/10 万。每年有近 10 000 新增病例上报到里约热内卢健康秘书处, 发病率为 175/10 万。2005 年,

里约热内卢州显示巴西最高的发病率 (80.5 例/10 万), 有 12 384 例新增病例。进行研究的所在辖区的发病率在 2000 年的 119.7/10 万到 2003 年的 97.5/10 万之间。

巴西国家结核病控制计划建议只调查那些 ≤ 15 岁的、与痰菌涂片阳性的结核病患者同室的儿童。对于无症状的 HIV 血清阴性或未知的接触者, 如果 TST 硬结 ≥ 10 mm 且未接种过 BCG 或者 TST 硬结 ≥ 15 mm 且接种过 BCG 的人群, 通常的评估方法包括 TST 以及 X 线胸片 (CXR) 随访。对于那些 TST 阳性而 CXR 正常者, 推荐进行 6 个月异烟肼预防治疗; 年龄 ≤ 15 岁、TST 阴性或无 TST 结果的接触者, 如果出现呼吸道症状, 建议到卫生部门检查。所有有症状的接触者需通过 CXR 和痰

涂片进行结核病的诊断。HIV 感染的接触者应到 AIDS 医院接受特殊的评价及治疗。

本研究的目的是评价接触活动性肺结核患者、但因为不符合巴西 LTBI 治疗标准而未接受潜伏结核感染治疗的接触者的 2 年发病率以及肺结核预测指标。

方 法

我们在巴西 Clementino Fraga Filho 大学医院 (CLFFUH), 里约热内卢联合大学 (FURJ) 胸部疾病研究所 (ITD), 进行了人群回顾性调查。

接触者评价

我们医院的接触者评价与巴西政府的推荐标准只有略微差异。在我们的研究中, 医院结核病控制计划的职员试图评价所有接触过已确诊为结核病的 ≥ 12 岁的人群, 而进行研究的所在医院只收治成人 (患者年龄 ≥ 12 岁)。年龄 ≤ 12 岁的患者和接触者被安排在另一家儿童医院。

研究进行期间, 结核病传染源被定义为有呼吸道症状、痰菌培养结核分枝杆菌阳性的患者; 接触者被定义为在感染期与传染源在同一密闭空间中共处 ≥ 100 h。家庭接触者定义为与传染源共同生活在同一居室。对接触者进行面谈、筛选呼吸系统症状、进行 CXR。

在排除有既往结核病史、正罹患该病、曾经被结核分枝杆菌感染过的人群后, 接触者进行 TST。TST 结果 ≤ 10 mm 者在 8~12 周后进行第 2 次 TST。第 2 次结果 ≥ 10 mm 被认为是 TST 结果转变。

对 TST 转变者和满足巴西 LTBI 治疗标准的结核病接触者, 如前所述建议进行异烟肼治疗。不满足该标准的建议在 1~2 年后回到医院进行评估, 如果出现呼吸系统症状应立即到医院进行评估。

有呼吸系统症状的试验对象进行体检, 包括 CXR 和 3 次非监督下的痰样本涂片检查和痰培养。不能自己提供痰样本的 CXR 异常者, 应采用高渗盐水进行诱导。HIV 血清学不作为对接触者的常规检查, 只用于那些在随访评估中被诊断为结核病患者的接触者。以前未接受结核病治疗者, 在治疗初期, 采用巴西国家结核病控制计划推荐的标准方案, 对于 HIV 血清学阳性及阴性患者均采用 2RHZ/4RH 方案。

试验对象的选择及界定

在 2000 年 7 月 1 日—2002 年 12 月 31 日之间确诊的传染源的接触者名字来自结核病控制计划登记处。从结核病试验室登记处和患者接触者表格里, 我们回顾性地评估了指征病例的涂片和培养结果。如果接触者在 24 个月内未回到医院进行评估, 研究小组的成员将通过家访或电话确认其是否已经确诊为结核病。那些未接受 LTBI 治疗的, 无论年龄和 TST 结果, 都将纳入本研究中。在研究进行初期存在活动性结核的、没有可靠的患者接触者表格供查阅的、表格里没有 TST 结果记录的、第 1 次 TST 后 2 年随访期内联系不到而不能访问的被排除在本研究之外。

我们将研究对象分为未感染者 (TST < 5 mm) 和感染者 (TST ≥ 5 mm)。符合以下情况确诊为结核病: (1) 结核病确诊并且表格里有药物治疗方案, 或 (2) 研究成员访问时, 患者称已确诊并能描述抗结核治疗方案。

统计分析

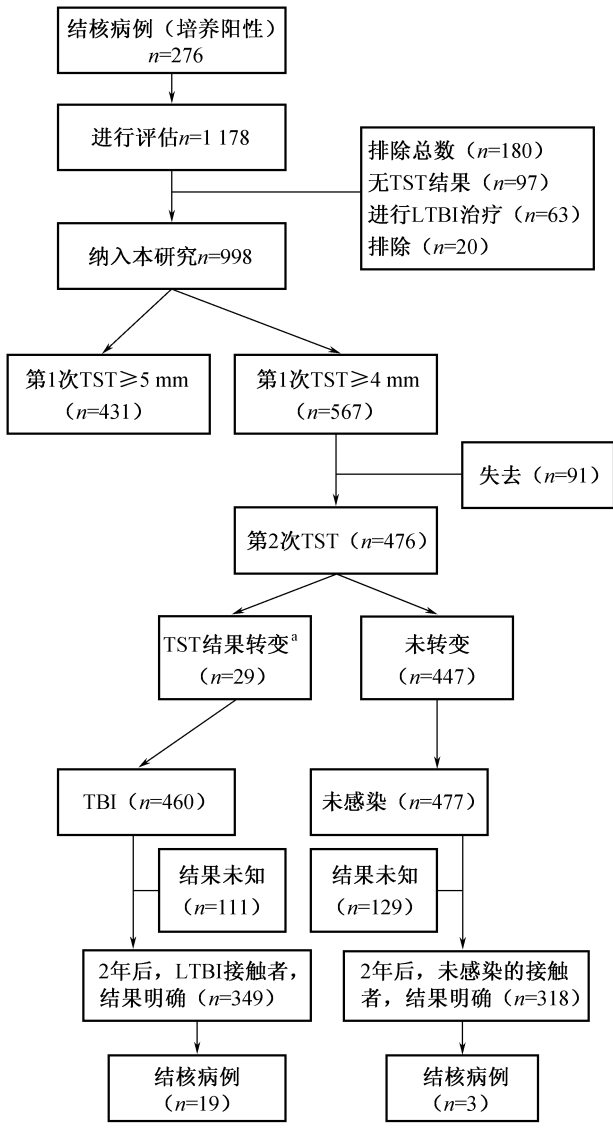
采用 SPSS 软件 11.0 版 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)。以结核病确诊作为结果的变量, 计算了第 1 次 TST 后 24 个月内结核发病人数占感染者和非感染者总数的比例。用 χ^2 检验和 Fisher's 精密度检验来分析对生变量。在非感染和感染者中, 对结核病发病的相对危险度 (RR) 进行计算。

2005 年 9 月 CFFUH/FURJ 的伦理委员会批准本研究。

结 果

在 2000 年 7 月—2002 年 12 月期间, 276 例培养阳性的活动性肺结核患者得到确诊, 1 178 位接触者到医院进行评估 (平均病例指数为 4.2)。包括失去的随访者在内的接触者筛选流程表显示在下表中。180 例接触者被排除, 998 例在研究初期有 TST 结果, 其中 431 例 (43%) 为阳性, 567 例 (57%) 为阴性。29 例 (6%) 在再次 TST 时, 结果发生转变, 460 例 LTBI 中, 111 例未能随访; 447 例非感染者中 129 例未能随访。在收入本研究的 667 例具有有效 TST 结果和已知结核病结果的接触者中, 22 例 (3.2%) 被诊断为结核病, 发病率为 1 649/10 万。

276 例传染源中 208 例 (75%) 的 HIV 血清状态明确, 148 例 (71%) 阴性, 20 例 (10%) 阳性。表 1 所示, TST 阳性率在接触 HIV 阴性和阳



a) 表示尽管 TST 结果转变但未接受 LTBI 治疗；
TST=结核菌素皮试；LTBI=潜伏期结核分枝杆菌感染

图 1 接触者评估流程

性传染源的人群中是类似的。我们得到了 40% (9/22) 发病的接触者的 HIV 检测结果：1 例为阳性。以 TST 结果对 667 例接触者进行分类，结果见表 1。被感染的接触者的平均年龄高于未感染的

接触者 (35 vs. 23 岁, $P=0.001$)。

在随访期间，22 例发展成活动性结核，其中 19 例 TST 阳性，3 例阴性。表 2 显示，349 例 $TST \geq 5$ mm 的接触者，其结核病发病危险性明显高于 318 例 $TST < 5$ mm 的接触者。(0.9%，RR6.04, 95% CI 1.7~20.6)。在 LTBI 接触者中年累积发病率估计为 2 722/10 万，而非感染者中为 472/10 万。TST 硬结的大小不能预示结核发病危险性 (表 2)。进一步分类发现，感染患者结核发病率的 比例在 TST 硬结 5~9 mm (5.2%) 与 ≥ 10 mm (5.9%) 者之间没有差别。

TST 硬结 ≥ 5 mm 是唯一的可以预示接触者 2 年内发病的变量。传染源的痰涂片状况和室内接触状况之间没有联系。

讨 论

纳入本研究的 46% 结核病接触者被认为是结核分枝杆菌感染者，349 例研究对象中的 19 例 (5.4%) 在 2 年中确定发展为活动性肺结核。结核病发病率在 TST 反应 5~9 mm 者和 TST 反应 ≥ 10 mm 者之间类似，提示 TST 阳性以硬结大小 5 mm 为切点是适宜的。期间没有实验对象接收 LTBI 治疗，因为他们不符合巴西 LTBI 标准或者不愿接受治疗 (其中 29 例 TST 结果发生转变)。

接触者 2 年内结核病发病率为 5.4%，与文献结果类似，但是低估了对感染的接触者进行预防性治疗的重要性。在结核病高发区，这个比例可能对新结核绝对发病例数有很大影响。

在非感染接触者组成的对照组里，发病率只有 0.9%，是感染接触者的 6 倍。这强烈提示感染的接触者中结核病病例与他们的指征病例相关。我们的发现与以前的报道一致：结核分枝杆菌感染者在随访的第 1 年发展为活动性结核病的危险性是第 2 年的 8 倍，且在感染后的 2 年内，有 82% 发展为活动性肺结核。

表 1 具有 TST 结果和明确诊断结果的纳入本研究的 667 例接触者特征

接触者特征	非感染接触者 (n=318)	LTBI 接触者 (n=349)	P 值
	n/N (%)	n/N (%)	
性别			
男	122 (38)	133 (38)	1.00
女	196 (62)	216 (62)	
BCG 接种 ^a			
接种	216 (70)	227 (67)	0.4
未	94 (30)	113 (33)	

接触者特征	非感染接触者 (n=318) n/N (%)	LTBI 接触者 (n=349) n/N (%)	P 值
平均年龄岁数 [IQR]	23 [11~45]	35 [18~49]	0.001
12~15	113/318 (35)	60/349 (17)	0.001
≥16	205/318 (64)	289/349 (83)	
家庭接触者 ^b			
是	252/315 (80)	284/347 (82)	0.6
否	63/315 (20)	63/347 (18)	
痰菌阳性传染源			
是	224/318 (70)	266/349 (76)	0.1
否	94/318 (30)	83/349 (34)	
HIV 阳性传染源 ^c			
是	57/280 (20)	53/310 (17)	0.3
否	223/280 (80)	257/310 (83)	
合并症发病率 ^d			
是	50/308 (16)	74/338 (22)	0.07
否	259/308 (84)	263/338 (78)	

a) 17 例接触者的接种情况未知。

b) 与传染源居住于同室, 5 例接触者未知是否同室居住。

c) 20 例指征病例的 HIV 感染情况未知。

d) 包括糖尿病、矽肺、肝病、酒精滥用、抽烟, 21 例接触者的并发症未知。

LTBI=潜伏期结核分枝杆菌感染; IQR=四分位数间距

表 2 667 例接触者 2 年内结核发病率

TST 结果	确诊为结核 (n=22) n/N (%)	相对危险性 (95% CI)
TST 0~4 mm (n=318)	3/315 (0.9)	参考
TST ≥5 mm (n=349)	19/330 (5.4)	6.0 (1.7~20.6)
TST 5~9 mm (n=80)	4/76 (5)	参考
TST ≥10 mm (n=269)	15/254 (5.6)	1.1 (0.3~3.4)

TST=结核菌素皮试; RR=相对危险性; CI=可信区间

巴西 NTP 建议调查和治疗年龄 ≤15 岁, 接触痰菌阳性的活动性肺结核患者的 LBTI 儿童。注意力集中于此特殊年龄段是基于被结核分枝杆菌感染的婴儿和青少年中结核病发病率有相当地增加。在我们的研究中, 被感染的接触者的平均年龄 (35 岁, 18~49) 高于未被感染的接触者 (23 岁, 11~45, $P=0.001$)。另外, 2 年内发展为活动性肺结核的接触者, 77% (17/22) 年龄 >15 岁 (平均年龄 22 岁)。2003 年, 了解里约热内卢结核病计划的结核病患者中, 67% 年龄处于 20~49 岁之间, 与世界卫生组织的 75% 的结核病患者年龄处于 15~54 岁之间是一致的。在研究期间, 只有 ≥

12 岁的接触者被 ITD/CFU_H 结核病计划评估, 所以不可能在这项研究中得出关于婴儿发展为结核病的危险性的任何推论。然而, 我们的研究清楚显示在 15 岁以上的接触者中被结核分枝杆菌感染后 2 年内发展为活动性结核病的危险性更高。这个群体因而不应该被排除在接触者跟踪范围之外。

在 LTBI 接触者中, TST 硬结 ≥5 mm 是发展为活动性肺结核的唯一有显著意义的变量。用来界定是否被结核分枝杆菌感染的 TST 结果的拐点取决于许多因素, 并受到近期临床研究中感染流行的强烈影响。即使巴西对于 LTBI 的治疗只应用于那些接触痰菌涂阳患者、年龄小于 15 岁、TST 结果 ≥10 mm、没有接种过 BCG 的人群以及那些无论是否接种过 BCG 但 TST 结果 ≥15 mm 的接触者, 美国胸部社团 (ATS) 自从 1974 年就推荐治疗那些 TST 结果 ≥5 mm 的接触者。ATS 的推荐是基于这样的事实: 假设结核分枝杆菌感染在肺结核患者接触者中的流行性高, 降低 TST 结果这个拐点可以提高 TST 的敏感性, 因而提高 TST 的阳性预测率。我们的研究结果也支持这种观点: 在结核病高发区, 在不增加评估的接触者数量的情况下, 用 5 mm 作为拐点来界定接触者是否为 LTBI 进而进

行预防性治疗,可以明显降低新的活动性肺结核患者例数。

目前的研究也有一些不足,包括随访失败,由于实验设计的原因导致失去 TST 结果,60%发展为结核病的接触者的 HIV 状况未知。另外,我们没有接触者中结核病发病的时间表,而只是 2 年内对结核病有或无反应,例如 2 年内结核病发病的确切时间不能确定。尽管有这些局限,这些数据还是提供了关于在成年感染者中进行 LTBI 治疗对于结核病控制作用的重要信息。

结 论

本研究提示:在里约热内卢,接触活动性肺结核者发展为结核病的危险性是接触普通群体者的 30 倍,TST 硬结 ≥ 5 mm 是预示接触者在 2 年内发展成为活动性肺结核的唯一变量。巴西目前的指导原则显示年龄 ≤ 15 岁,接触痰菌阳性的活动性肺结核患者的儿童应该接受 LTBI 治疗。但是我们的结果显示:无论年龄和指征病例痰涂片状况,如果对所有的确诊结核病例接触者进行皮试和 LTBI 治疗,可以减少相当一部分结核病新发病例。

(郭振勇 译 何广学 审校)

(本文编辑:范永德)

Acknowledgements

The authors would like to thank the faculty of Methods in Epidemiologic, Clinical & Operations Research/ATS and Dr P Hopewell for their time and support with this project. M B Conde is a recipient of a grant from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (350543/2003-8).

References

- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1860-1866.
- American Thoracic Society. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
- Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1288-1295.
- World Health Organization. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008. 393. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/annex_1_download/en/index.html Accessed June 2008.
- Ministerio da Saude. Guia de vigilancia epidemiologica. Brasilia, Brazil; Ministerio da Saude, 2005. http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21514 Accessed November 2006. [Brazilian]
- DATASUS. Taxa de incidência de tuberculose. Brasilia, Brazil; Ministério da Saúde, 2000. <http://www.tabnet.datasus.gov.br> Accessed June 2008. [Brazilian]
- Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contacts investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2033-2038.
- Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002; 287: 991-995.
- Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. *Southern Med J* 2002; 95: 414-420.
- Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976; 19: 1-63.
- Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull World Health Organ* 1955; 22: 63-83.
- Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle* 1966; 47: 308.
- Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106.
- Comstock GW, Livesay UT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 98: 131-138.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for National Programmes. 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2003. Accessed October 2007. http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/
- Secretaria Municipal de Saúde do Município do Rio de Janeiro (SMS-RJ). Boletim informativo 2005. Brasilia, Brazil; SMS-RJ, 2005. Accessed June 2007. <http://www.saude.rio.rj.gov.br/> [Brazilian]
- American Thoracic Society. Preventive therapy of tuberculous infection. *Am Rev of Respir Dis* 1974; 110: 371-374.
- Snider DE. Tuberculin test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 108-118.

对结核病治疗依从性不佳患者实行法律干预

Legal intervention for non-adherent patients in the treatment of tuberculosis

E. N. Pritchett, * D. Schlossberg, * G. Lovett-Glenn, * J. Beck, *† B. Dickman*

* Tuberculosis Control Program, Philadelphia Department of Public Health, Philadelphia, Pennsylvania,

† Association of Public Health Laboratories, Silver Spring, Maryland, USA

摘要

背景: 美国公共卫生结核病控制规划费城部针对依从性不佳的结核病患者实施逐步严格、有序的法律干预措施进行管理, 最终可能对患者采取监禁措施。

目的: 回顾法律干预措施的执行情况并评价这些措施对依从性不佳的结核病患者治疗管理的影响。

方法: 回顾 2001—2005 年患者治疗记录, 确定依从性不佳的患者并评价他们的治疗结果。

结果: 在这期间, 我们对 39 例治疗依从性不佳的患者采取法律干预措施, 其中 1 例死亡, 9 例丢失, 29 例患者在实施法律干预后依从性得以保证, 最终治疗完成率达到 76.3%。

结论: 我们采取的法律措施提高了治疗依从性不佳患者的治疗完成率。治疗完成率的提高降低了结核病的复发和传播风险, 减少了耐药结核病的出现。

关键词: 结核病; 依从性不佳; 法律; 限制

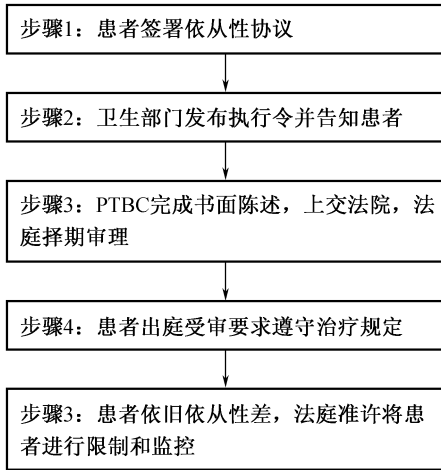
公共卫生结核病控制规划目标是预防结核病复发, 维护公众健康。为了实现目标, 宾夕法尼亚州和费城法律规定所有疑似或者确诊的结核病患者需接受适宜的检测和治疗¹。费城法律部门同时赋予当地司法机构对具有传染性结核病患者进行隔离的权利, 直到疾病传染性消失或者患者治愈¹。

依从性不佳是抗结核治疗失败、复发和耐药出现的最常见原因²。1992 年结核病患者数增加与其治疗依从性差有很大关系, 一些研究采用分子生物学方法就患者依从性不佳对结核病传播的影响进行了分析。加利福尼亚州圣弗朗西斯科开展的一项研究, 对依从性不佳患者采用 DNA 指纹印迹方法检测, 发现 1 年内培阳病例中 14% 是被这些患者所传染。在纽约开展的另外一项研究发现从被监禁隔离的患者身上所分离的菌株 80% 与从其他 2500 例结核病患者收集的菌株具有相同的指纹印迹^{4,6}。

20 世纪 90 年代早期随着结核病患者数的增加, 费城经历了患者依从性不佳的白热阶段。虽然公共

卫生律法在此之前已经出台, 但费城结核病控制规划在 1994 年由于结核病患者中依从性不佳者所占比例较高才开始运用法律手段予以干预。1995 年, 结核病消除咨询委员会建议州、市应建立法律、法规及相关政策, 通过隔离或治疗传染性结核病患者以及监禁自认为不具有传染性、不愿或不能完成治疗的患者和具有再次发展成为传染性肺结核和产生耐药风险的患者以保护公众健康提供政策支持 and 法律依据⁷。同时, 美国疾病预防控制中心出版了结核病自学教程, 书中提出结核病规划应对依从性不佳患者施行逐级干预⁸。

过去 5 年以来, 费城结核病控制规划 (PTBC) 不断扩大实行法律干预措施来控制结核病。PTBC 实施的法律干预程序包含 4 个步骤, 干预措施逐步严格 (图 1)。本文将叙述 PTBC 所采取的法律干预措施并说明其在依从性不佳结核病患者管理中的作用。



PTBC=费城结核病控制规划

图1 费城结核病控制规划对依从性不佳的患者实行逐渐严格的、有步骤的法律干预措施

方 法

第一步：依从性协议

对所有肺结核患者和可疑者进行处理的1~3 d内由结核病防治人员对其进行初次治疗宣教，目的是教育患者知晓关于结核病的传播方式、直接面试下督导治疗(DOT)的重要性、平均治疗时间、随访的必要性及接触者问询的必要性。对所有患者都要施行DOT，无论在门诊还是患者家中、学校或单位。要尽量依照患者方便的时间，选择患者喜爱的服药方式和所需的激励措施，如公交卡以保证患者治疗的依从性。每次服药都要进行记录，医护人员定期对服药记录进行检查。

宣教结束后，向患者出示并签署治疗依从性协议。该协议明确列出患者和PTBC所需履行的义务和双方职责。该协议指出，不遵守治疗和随访要求者可能要诉诸于法律程序，如果是儿童患者，需向人权服务部报告。同时向患者说明社会服务给予的激励和补偿措施以鼓励患者保持良好的依从性。

第二步：卫生部门发布执行令

如果患者未遵循治疗和随访要求，将会被记录在案并尽可能寻找解决方法保证患者的依从性。如果患者依然不能按要求进行治疗和随访，他(她)会收到由卫生部门发布的执行令，这些指令旨在警告依从性不佳患者可能会被施以法律措施。卫生部门执行令首先针对耐多药结核病患者、高暴露风险人群及既往有依从性不良记录的患者。

全职社区工作者为结核病患者提供咨询、转诊和安置服务。所有依从性不佳的患者首先被转诊至

社区工作者那里，在启动卫生部门强制执行指令并诉诸于法律部门前社区工作者将尽力帮助患者解决面临的问题和困难。

依从性差是定性问题而非量化问题。患者应该遵守督导治疗，并且每月到门诊抽血进行治疗监测，包括生化指标检测和血液学检测。病人不遵守治疗方案，原因是复杂和多方面的，包括生理和心理疾患、吸毒和酗酒、工作安排不允许及对肺结核传染的本质和严重性缺乏了解。对依从性不佳的患者要逐一分析，与患者谈话了解其遇到的困难，根据每位患者的实际情况和个性制定个体化的解决方案。并不是由于错过几次服药和门诊随访才促使结防人员采用法律干预措施，而是对患者个人特点、依从性不佳原因、未来医患协调的可能性及具体解决办法进行全面评估后的决定。只有在多次做工作后仍然反复出现依从性不佳时才启动法律程序。

第三步：法庭指令

卫生部门执行法令发布后，结防人员将复印件交给患者并告知如果不遵守依从性协议会面临法院传唤，最终会受监禁。如果患者不在家，法庭指令会装入密封信封留在房子门口，或者留给邻居。递送完毕法庭指令后，结防人员要填写记录法律服务的证明。

第四步：司法监禁

如果法庭指令送达后，患者依然依从性不佳，PTBC将起草并完成依从性不佳报告，市司法部与民事法院受理，向患者发出法律传票。接下来在指定结核病法院举行的听证会上，法官将当庭听取患者和PTBC工作人员的陈述，在多数情况下，法庭会发布指令要求患者遵守PTBC的指示。如果患者未出席听证会，可签发法院拘票对其实行逮捕。法庭指令有效的将向PTBC遵守的责任转到民事法院。如果患者仍然不遵守治疗要求被视作对法庭的藐视，将有可能面临逮捕并在医院或监狱进行监禁以完成后续治疗。

数据收集和分析

2001—2005年收到卫生部门执行令的活动性肺结核患者的记录经PTBC核实、确认后录入Excel数据库。利用社区工作者和PTBC的疾病登记表及宾夕法尼亚州国家疾病监测电子系统(PANEDSS)的信息，数据库能够及时更新每位患者的依从性和治疗结果等信息，并采取相应的法律干

预措施（例如，卫生部门执行令、法庭指令、司法监禁）。患者依从性和治疗结果划分为两分变量（依从/不依从，完成治疗/未完成治疗），观察变量的百分比变化来评价法律干预前后患者依从性和治疗完成情况的差异。

从患者记录资料中可以获得患者不遵医行为的人口学特征和危险因素。人口学特征包括种族/宗教信仰和性别，危险因素包括物质滥用（药物和/或酒精），人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性，流浪人员。所有变量都用两分变量（是/否）来评价。至少存在一个危险因素引致依从性不佳的患者比例可以计算出来。在研究期间，将依从性不佳患者的人口学特征和危险因素同普通患者进行了比较。普通患者的数据信息从 PA-NEDSS 中提取得到，*P* 值根据 Fisher's 确切检验得出。数据采用 SAS9.1.3 版（SAS 公司，卡瑞，北卡罗那莱州，美国）和微软 Excel2007 版软件进行分析（微软，雷德蒙德，华盛顿州，美国）。

该研究经学术审查委员会批准，并依据联邦政府关于开展人体试验研究的规定执行。

定 义

依从性不佳界定为不遵守服药要求、不能定期到门诊随访进行药物不良反应的检查和监测，这是建立在个案基础上的定义。卫生部门执行令是由 PTBC 发出的法律文件，要求患者遵守医疗规定否

则将会采取法律措施，该文件由患者和 PTBC 共同签署。法庭指令指由法官下达的文件命令患者遵守 PTBC 的要求进行治疗。监禁指将患者扣留在一定限制性环境中，包括医院、监狱或药物康复中心直到其不再具有传染性或者治愈。

案例报告

患者 A，23 岁，女，西班牙人，因为咳嗽、盗汗、体质量减轻而留院观察，痰涂片抗酸杆菌染色阳性，结核分枝杆菌培养阳性。她拒绝用药，不听从医护人员劝告擅自离开医院。医院报告给 PTBC。据 PTBC 的评估及接触者调查发现患者与其 2 个孩子住在一起，这 2 个孩子均结核菌素试验阳性并已转至儿童医疗服务中心作进一步检查。患者 A 仍然拒绝治疗，PTBC 对其发出卫生部门执行令。但是她依旧依从性不佳，PTBC 完成不遵医行为陈述书后，PTBC 的法律部门向民事法院递交了起诉书，患者被传唤出庭，法官命令将其禁闭在医院严格接受治疗。

在禁闭不久后，患者再次违反要求擅自离院。法院下达拘捕令将其逮捕并监禁在医院，由警察实施监管直到其不再具有传染性。法官下令将她的孩子交由亲属看管照顾，出院后，她继续接受心理健康门诊治疗，之后她依从性得以改善，在家采取 DOT 完成了治疗，她的孩子也获准回到她身边。

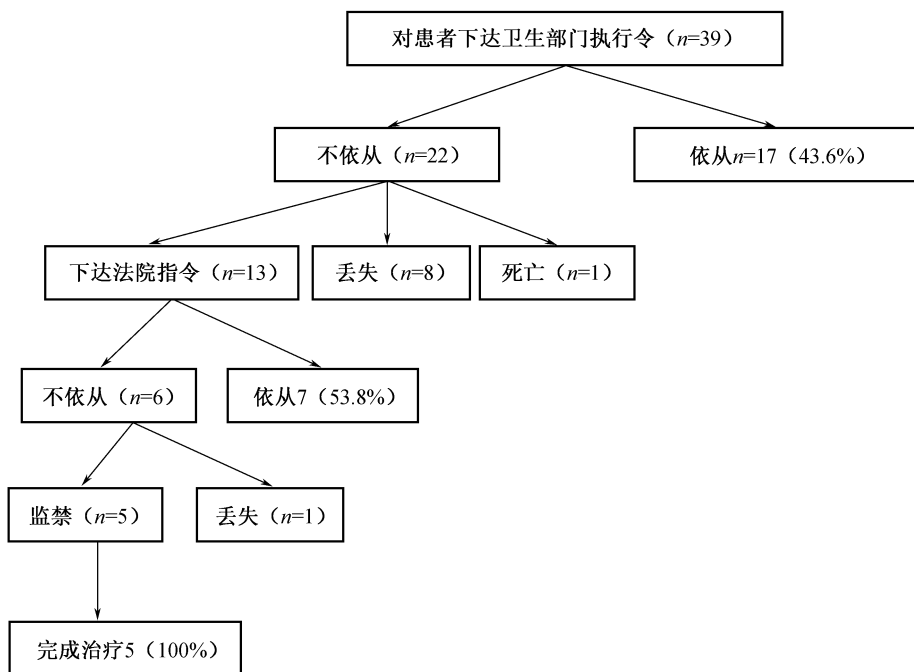


图 2 法律干预措施实施结果

表 1 依从性不佳者的人口学特征和危险因素 2001—2005

人口学特征和 危险因素	依从性不佳患者 (n=39) n (%)	普通患者 (n=621) n (%)	P 值
女性	22 (56.4)	284 (45.7)	NS
种族			
黑人	31 (79.5)	345 (56.1)	NS
西班牙人	3 (7.7)	42 (6.8)	NS
亚洲人	3 (7.7)	176 (28.6)	<0.05
白人	2 (5.1)	52 (8.5)	NS
危险因素			
HIV 阳性	9 (34.6)	48 (15.5)	<0.001
物质滥用	25 (64.1)	62 (10.8)	<0.001
流浪人员	9 (23.1)	18 (2.9)	<0.001
至少存在一种危险因素者合计	27 (69.2)	75 (13.1)	<0.001

NS=差异无统计学意义；HIV=人类免疫缺陷病毒

结 果

本研究共分析患者 660 例，从 2001—2005 年，费城共报告结核病患者 656 例，另外 3 名患者是 2001 年之前报告的，但法律干预措施是在本研究实施期间采取的。还有 1 例患者由其他辖区报告，但在费城实施调查和法律干预措施。

在这 660 例患者中，我们对 39 例依从性不佳患者采取了渐进性的法律干预措施（图 2）。首先，这 39 例依从性不佳患者签署了卫生部门执行令。其中 17 名依从性转好，但仍有 22 例患者仍然依从性不佳，其中 1 例死于 HIV 感染引起的并发症，8 例丢失。对其余 13 例下达了法院指令，在这 13 例中，7 例（53.8%）依从性转好，其余 6 例仍然非常顽固。这 6 例患者中，1 例丢失，其余 5 例被施以法律监禁，这 5 例患者依从性均转好并完成治疗。最初 39 例依从性不佳患者中，29 例（27.4%）在使用法律干预后依从性得到保证。除去死亡的患者，本研究患者依从性比例达到 76.3%。

大多数依从性不佳患者为女性（56.4%）和黑人（79.5%）（表 1）。39 例被下达卫生部门执行令的依从性不佳患者中，半数以上（69.2%）具有一种危险因素。最常见的危险因素是物质滥用，在依从性不佳患者中约占 64.1%。与普通患者相比，依从性不佳患者中流浪人员（23.1%）、HIV 阳性者（34.6%）、物质滥用者（64.1%）所占比例较高，差异具有统计学意义。

讨 论

法律干预措施的采用提高了依从性不佳患者的治疗完成率。最初 39 例依从性不佳患者中，大部分完成了治疗。随着干预手段更加严格，更多的患者将会依从治疗要求。治疗完成率的提高降低了疾病复发和传播的风险，同时能够降低耐药的发生。平均来讲，1 例传染性肺结核患者每年会传染 10 名接触者，这些接触者中 20%~30% 可能会发病⁹。施以法律干预措施的患者数代表通过法律干预所控制的可能出现的大量潜在结核病患者数。

施以法律干预措施的患者中多数（64.1%）存在物质滥用问题。这个发现与其他结核病控制规划所发现的情况相似：加利福尼亚、丹佛和纽约结核病规划都发现药物和/或酒精的滥用与使用监禁或规管措施密切相关^{10,12}。我们也发现依从性不佳患者中较大比例的患者是流浪人员。居无定所和物质滥用与患者对药物治疗方案依从性不佳相关¹³。这些患者必须得去寻找住所、食物、药物和/或酒精，而不太可能优先考虑结核病的治疗¹³。

法律干预措施实施过程中引发了一系列社会、道德和伦理问题：平衡个人享有自由的权利与保护公众远离传染性疾病之间的矛盾、潜在的结核病犯罪，患者监禁期间对其家庭带来的经济和情感方面的影响。采用强制性手段可能会吓跑患者，我们尽可能尊重患者并为他们的幸福着想。监禁是花费比较多的。在启用法律程序前，我们尽可能采用非限制性方式保证患者拥有良好的依从性。如果患者出

现依从性不佳, 工作人员要与患者深入沟通交流寻找和发现导致依从性不佳的原因, 通常包括药物、酒精、经济、住房及心理健康等方面的原因。这些问题会转交给社区工作者进行解决。当其他所有努力都告以失败才开始采用法律干预措施, 并且所有患者均可获得法律保护, 包括聘请律师的权利和法庭听证的权利。一旦施以监禁, 所有患者要接受医疗、心理和/或物质滥用方面的治疗, 其中许多人可能不需要接受这些治疗。

本项研究中也存在一些局限: 在 2003 年 PT-BC 将用于疾病登记的结核病信息管理系统 (TIMS) 转换为 PA-NEDSS 系统。在转换过程中, 不是所有数据都转移入 PA-NEDSS 系统。理想情况本来是想将本研究实施期间与以往法律干预使用较少时的情况进行比较, 但是由于疾病登记系统的改变及人员变动, 我们无法获得几年之前的可靠数据。另外, 患者的危险因素等相关信息也在不断更新, 包括涉及法律干预措施的。新近获得的信息与最初提交至 PA-NEDSS 数据库的信息可能存在一些出入。这 2 个因素可能低估了普通患者群体中物质滥用和流浪人员的流行情况。后来, 于 2004 年, PTBC 开始对所有患者提供 HIV 检测, 在此之前, 接受 HIV 检测的患者都是根据患者意愿进行的, 我们可能高估了 HIV 阳性患者的比例。

结 论

我们所采取的渐进式法律干预措施显著提高了依从性不佳患者的治疗完成率。治疗完成率的提高减少了疾病复发的风险, 阻止了由于疾病复发所致传染性的扩大并有助于减少由于依从性不佳而导致耐药出现。

(高静韬 译 何广学 审校)

(本文编辑: 范永德)

Acknowledgements

The authors thank the City of Philadelphia Law Department for their assistance with developing the legal process.

References

- 1 Department of Public Health. Pennsylvania Statute 35 P. S. § 521.1 et seq., 28 Pa. Code § 27.81 et seq and Philadelphia Health Code § 6-204 et seq. Philadelphia, PA, USA; Department of Public Health.
- 2 American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR 2003; 52 (RR-11).
- 3 Lerner BH. Catching patients; tuberculosis and detention in the 1990s. Chest 1999; 115: 236-241.
- 4 Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. N Engl J Med 1994; 330:1703-1709.
- 5 O'Brien JK, Sandman LA, Kreiswirth BN, Rom WN, Schluger NW. DNA fingerprints from *Mycobacterium tuberculosis* isolates of patients confined for therapy non-compliance show frequent clustering. Chest 1997; 112: 387-392.
- 6 Coker RJ. Public health impact of detention of individuals with tuberculosis; systematic literature review. Public Health 2003;117: 281-287.
- 7 New Jersey Medical School National Tuberculosis Center. Implementing legal interventions for the control of tuberculosis. Newark, NJ, USA; New Jersey Medical School, 2005; p1.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Self-study modules on tuberculosis. Module 9: Patient adherence to TB treatment. Atlanta, GA, USA; CDC, 2008.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Investigation of persons with infectious tuberculosis slide set. Atlanta, GA, USA; CDC, 2005. www.cdc.gov Accessed September 2007.
- 10 Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Short-term incarceration for the management of non-compliance with tuberculosis treatment. Chest 1997;112: 57-62.
- 11 Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, Fujiwara PI, Frieden TR. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. N Engl J Med 1999; 340: 359-366.
- 12 Oscherwitz T, Tulskey JP, Roger S, et al. Detention of persistently nonadherent patients with tuberculosis. JAMA 1997;278: 843-846.
- 13 Slutkin G. Management of tuberculosis in urban homeless indigents. Public Health Rep 1986; 101: 481-485.

细菌噬菌体实验检测结核分枝杆菌利福平耐药：更新的 meta 分析

Bacteriophage assays for rifampicin resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*: updated meta-analysis

J. Minion, M. Pai

Department of Epidemiology, Biostatistics & Occupational Health, McGill University, Montreal, and Respiratory Epidemiology & Clinical Research Unit, Montreal Chest Institute, Montreal, Quebec, Canada

摘要

目的：我们之前进行过商品化及非商品化噬菌体实验检测耐利福平（RMP）结核（TB）的诊断准确性和操作特点的分析，此文章的目的是基于更多的研究来更新前一次分析。

设计及结果：我们运用二元随机效果回归模型和分层综合接受者工作特征曲线（HSROC），对检测实验的准确性进行了系统回顾及 Meta 分析。评估的实验包括：FASTPlaqueTM、噬菌体荧光素报告（LRP）实验、室内噬菌体扩增实验。利福平检测的敏感性及其特异性是主要分析指标。

结果：通过更新文献搜索及分析，共有 31 篇研究（3 085 个标本）纳入此 meta 分析中。与室内扩增实验相比（敏感性变异范围为 88%~100%，特异性变异范围为 84%~100%），商品化试剂盒

的指示值变化范围较大（敏感性变异范围为 81%~100%，特异性变异范围为 73%~100%）。LRP 实验诊断的准确性一直很稳定，8 项研究中 7 项敏感性为 100%，4 项特异性为 100%。仅对准确性估计不能获得商品化试剂盒其他重要问题的分析，例如：污染率和不能得到确定结果的比例，直接检测病人标本的利福平耐药率时这 2 个率分别为 3% 和 36%（平均值为 20%）。

结论：噬菌体技术需要进一步发展，以获得最多的诊断率并降低技术失误。一旦技术的问题得到解决，应得到对病人预后的影响和成本效益分析，为决策提供证据以得到大规模使用。

关键词：结核；细菌噬菌体实验；利福平；耐药结核菌；诊断

耐药结核病，尤其是耐多药及广泛耐多药结核病，对全球的结核病控制已经构成严重的威胁¹。早期发现、并采取合适的治疗方案进行治疗可以减少患病率和死亡率，并减少耐药结核菌的传播²。但目前耐药结核病的诊断还有很多挑战，除了要有相应的专业知识及设备以保证进行培养和药敏试验（DST）室的生物安全，常规往往需要几周到几个月的时间才能得到结果。这就延长了诊断延误，导致不合理的病人管理、病人失访及耐药菌株的进一步传播。

近来大量的精力集中在研发简单、快速、准确

诊断耐药结核分枝杆菌的方法上³⁻⁴。其中之一就是基于细菌噬菌体的方法。噬菌体实验是利用细菌噬菌体病毒来感染菌体，从而检测临床标本及分离株中存活的结核分枝杆菌的方法。目前两种主要的方法已研制出：（1）扩增感染结核分枝杆菌后的噬菌体，之后用指示细菌检测扩增的噬菌体，检测噬菌斑的形成；（2）检测荧光素报告噬菌体（LRP）感染活的结核分枝杆菌后释放的光。如果在不含药样本中检测到有结核分枝杆菌的存在，而在含药样本中未检测到，则认为该菌株为药物敏感型。

目前市场上只有一种生产噬菌体技术的厂家

Biotec Laboratories Limited (Ipswich, Suffolk, UK), 产品为 *FASTPlaque*TM 试剂盒, 其一代产品检测利福平耐药, *FASTPlaque-RIF*TM 或 *FAST-Plaque-MDRi*TM 只能间用于其检测结核分枝杆菌分离株。现已被 *FASTPlaque-Response*TM 所替代, 后者可以检测分离培养的菌株, 也能直接检测病人标本。实验室自制研发的 D29 扩增实验 (室内自制实验), 其基本原理与上述实验相同。

LRP 是另一个自制研发的产品。尽管有公司 (Alan Klein, Sequella Inc, 个人交流获悉) 曾在 Bronx box (Sequella Inc, Rockville, MD, USA) 基础上发展商品化的半自动方法, 但现在已经停止研发。

2005 年, 我们进行了噬菌体实验检测 RMP 耐药准确性的系统回顾及 meta 分析⁶, 当时文献的局限性是仅分析临床分离株而未分析病人标本, 因为当时直接检测标本的噬菌体方法还寥寥无几。当检测对象为临床分离株时, 实验的敏感性很高, 但特异性变异范围大而且相对低; 而当检测对象为痰标本时, 需要重新分析其临床操作性能。自 2005 年, 一些研究不但分析噬菌体实验的准确性, 还统计了其他的临床指标, 例如污染率及不能得到确定结果的比例。随着 XDR-TB 的出现以及在高负担地区开展耐药快速诊断的行动 (例如 UNITAID 资助的 EXPAND-TB 项目), 很有必要更新之前的 Meta 分析, 找到对政策制定更有意义的证据。

目 的

我们报道过诊断结核分枝杆菌 RMP 耐药的噬菌体实验的准确性及操作性能, 此研究的目的是更新前一报道。

方 法

本综述的方案与前一报道相同⁷。分析对象的描述、研究策略、选择原则、数据提取、质量评估在前一综述中有详述⁶。简言之, 我们分析了检测结核分枝杆菌 RMP 耐药的噬菌体实验 (噬菌体扩展实验或 LRP) 的准确性, 这些临床研究的检测对象为临床标本或分离物。我们分析了商品化试剂盒, 又另外分析了实验室自制产品。考虑到研究设计, 我们的分析对象既包括诊断研究 (案例控制或抽样研究), 也包括与参考方法相比, 评估噬菌体实验准确性 (敏感性 & 特异性) 的文章, 其中下列任何一种常规方法为可接受的参考方法: 绝对浓度法、比例法、抗性比率法、BACTEC460 (BD Di-

agnostics, Sparks, MD, USA) 或结核分枝杆菌生长指示管 (Growth Indicator Tube 960 (MGIT 960; BD, USA), 我们只分析了直接比较结果和参考方法的文章, 结果不一致的结果没有纳入, 因事后分歧会导致误差⁸。

此综述没有包括目的在于结核病检测 (诊断) 的噬菌体实验, 之前的综述总结了用于病例检测的噬菌体实验⁹。

我们查询了以下几个电子数据库以寻找主要研究及会议摘要材料: PubMed、Web of Science、Embase、BIOSIS、Cochrane Library、Google Scholar, 2009 年 7 月对原始查询进行了更新。我们没有过多限制搜索语言, 关键词包括“结核”“结核分枝杆菌”“分枝杆菌”“分枝杆菌噬菌体”“细菌噬菌体”“噬菌体”“快速噬菌体”“噬菌体扩增”“基于噬菌体”“基于细菌噬菌体”“荧光素酶检测”“敏感性和特异性”“预测值”。我们也联系了此领域的专家, 从主要研究及综述材料中提炼参考清单。为证实所有关于商品试剂盒的研究, 我们与生产厂家联系并且获得了研究的清单。

我们根据下列标准评估研究的质量: 选择误差 (连续或者随机选择病人/标本与其他不是使用此两种方法的研究比较)、盲法 (单/双盲与没有运用盲法解释噬菌体实验及参考方法比较)、潜在的验证误差 (依据参考方法, 全部与部分/不同验证测试结果的比较)。

结果分析

将数据整合到 2×2 表格, 包括真阳性、假阳性、假阴性、真阴性。根据这些数据我们计算敏感性、特异性。敏感性为用噬菌体实验诊断为耐药结果占真正耐药性的菌株的比例, 特异性为用噬菌体实验诊断为敏感结果占真正敏感的菌株的比例。

分开污染或不能得到确定结果标本的数量, 并以最初测试标本数量为分母计算其百分比。研究分析了污染率、不能得到确定结果的比例, 其他与用户相关的重要指标也进行了评估和讨论。

分析

数据分析使用软件 STATA/IC 11.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA), 敏感性、特异性分析用 Forest plots; MetaDisk 分析 95% 置信区间¹⁰。这些分析都与阈值的变化密切相关 (临界值直接或者间接决定阳性或者阴性值)。建立分层综合接受者工作特征曲线 (HSROC) 来探索这些

阈值的影响并直观显示敏感性及特异性的关系^{7,11}。

使用二元随机效果回归模型整合准确性值 I^2 ，主要用 STATA 的用户书写程序“metandi”，准确值的多元性评估用 I^2 。如果一个实验的相关研究少于 4 个，则不进行 meta 分析，因为二元随机效果不能应用在数字极小的研究上。

亚群分析

我们分别讨论商品化噬菌体扩增实验试剂盒、室内自制实验及荧光素酶检测实验的分析结果。对于商品化试剂盒实验，又进一步分为作者中包括 1 个或者多个厂家人员及不包括厂家人员 2 部分分析。FASTPlaque TB™ 试剂盒生产厂家最近又推出抗生素添加剂（真菌素-本唑西林-头孢菌素 [NOA]），增加到试剂盒中，目的在于抑制其他细菌及真菌污染和过度生长¹⁴，我们分开讨论了使用 NOA 的实验。

结 果

研究设计

我们 2005 发表的综述包括了 21 项研究，其中 14 项为噬菌体扩增实验（包括 8 个为商品化

FASTPlaque-TB 试剂盒），7 项为 LRP 实验。此次分析我们又新增 3 项 FAST Plaque-response 实验，6 项新的室内自制实验产品、1 项 LRP 实验。因此，这篇综述共包括 31 个研究（共 3 085 个样本）。

分析对象的特征

表 1~3 描述了本综述所纳入的各项研究。表 1 为商品化噬菌体实验试剂盒¹⁴⁻²⁴，即包括了 FASTPlaque TB-RIF 和 FASTPlaque-Response，在前篇综述分析的基础上，我们又新增 3 篇研究²²⁻²⁴，这 3 篇均为研究 FASTPlaque-Response，其中 2 篇使用了 NOA 添加剂^{22,24}。商品化试剂盒中，7 项研究为检测临床分离物，另外 4 项研究直接检测临床标本；其中 6 个研究的作者中包括厂家的雇员^{14,16,21-24}。室内自制实验的情况见表 2²⁵⁻³⁶，共包括 12 个研究，其中 6 个为我们上篇综述后发表³¹⁻³⁶，所有研究都使用 D29 噬菌体，除 1 项研究外均使用分离物间接接种。表 3 为 8 个 LRP 研究的情况³⁷⁻⁴³，其中 1 个发表在我们上篇综述后⁴³，所有 LRP 的评估均使用间接样本接种。

表 1 商品化噬菌体扩增实验研究 (n=13)

研究、年份、参考文献	国家	实验	参比方法	接种 ^a	选择是否合适 ^b	盲法报告	样本量 #R/ #S	污染 或无结果(%)	敏感性 % (95%CI)	特异性 % (95%CI)	与参比方法的一致率% (κ)
Albert, 2001 ¹⁴	南非	FASTPlaque TB-RIF	PM	间接	无	无	9/37	2	1.0 (0.95~1.0)	0.98 (0.93~0.99)	99 (0.98)
Aktepe, 2001 ¹⁵	土耳其	FASTPlaque TB-RIF	PM	间接	无	无	9/31	0	1.0 (0.84~1.0)	0.74 (0.55~0.88)	80 (0.56)
Albert, 2002 ¹⁶	南非	FASTPlaque TB-RIF	BACTEC 460	间接	无	是	42/91	2	1.0 (0.92~1.0)	0.98 (0.39~0.94)	98 (0.97)
Krishnamurthy, 2002 ¹⁷	印度	FASTPlaque TB-RIF	PM	间接	无	无	73/12	0	0.96 (0.88~0.99)	1.0 (0.74~1.0)	96 (0.87)
Oguz, 2002 ¹⁸	土耳其	FASTPlaque TB-RIF	PM	间接	NR	无	21/11	0	0.81 (0.58~0.95)	0.82 (0.48~0.98)	81 (0.60)
Kisa, 2003 ¹⁹	土耳其	FASTPlaque TB-RIF	BACTEC 460	间接	NR	无	21/67	3	1.0 (0.84~1.0)	0.93 (0.83~0.97)	94 (0.86)
Butt, 2004 ²⁰	巴基斯坦	FASTPlaque TB-RIF	BACTEC 460	直接	是	是	28/11	3	0.86 (0.67~0.96)	0.73 (0.39~0.94)	82 (0.57)
Albert, 2004 ²¹	南非	FASTPlaque-Response	PM	直接	是	是	10/135	17	1.0 (0.69~1.0)	0.99 (0.96~1.0)	99 (0.95)
Albert, 2007a ^{22cd}	南非	FASTPlaque-Response	PM	直接	无	无	101/104	3	0.94 (0.88~0.98)	0.95 (0.89~0.98)	95 (0.89)
Albert, 2007a ^{22c}	南非	FASTPlaque-Response	PM	直接	无	无	100/104	3	0.94 (0.87~0.98)	0.94 (0.88~0.98)	94 (0.88)
Albert, 2007b ^{23c}	南非	FASTPlaque-Response	PM	直接	NR	无	87/142	18	0.95 (0.89~0.99)	0.97 (0.93~0.99)	97 (0.93)
Mole, 2007 ^{24cd}	南非	FASTPlaque-Response	PM	直接	是	无	52/331	26	0.98 (0.90~1.0)	0.96 (0.93~0.98)	96 (0.85)
Mole, 2007 ^{24c}	南非	FASTPlaque-Response	PM	直接	是	无	42/300	36	0.93 (0.81~0.99)	0.96 (0.93~0.98)	95 (0.80)

a) 直接接种指直接用病人标本接种；间接接种指用以前分离的结核分枝杆菌分离株接种。

b) 如果研究有明确说明病人标本的选择是连续还是随机方式，则认为研究所选择的方法是合适的。

c) 在前篇综述基础上新增的分析。

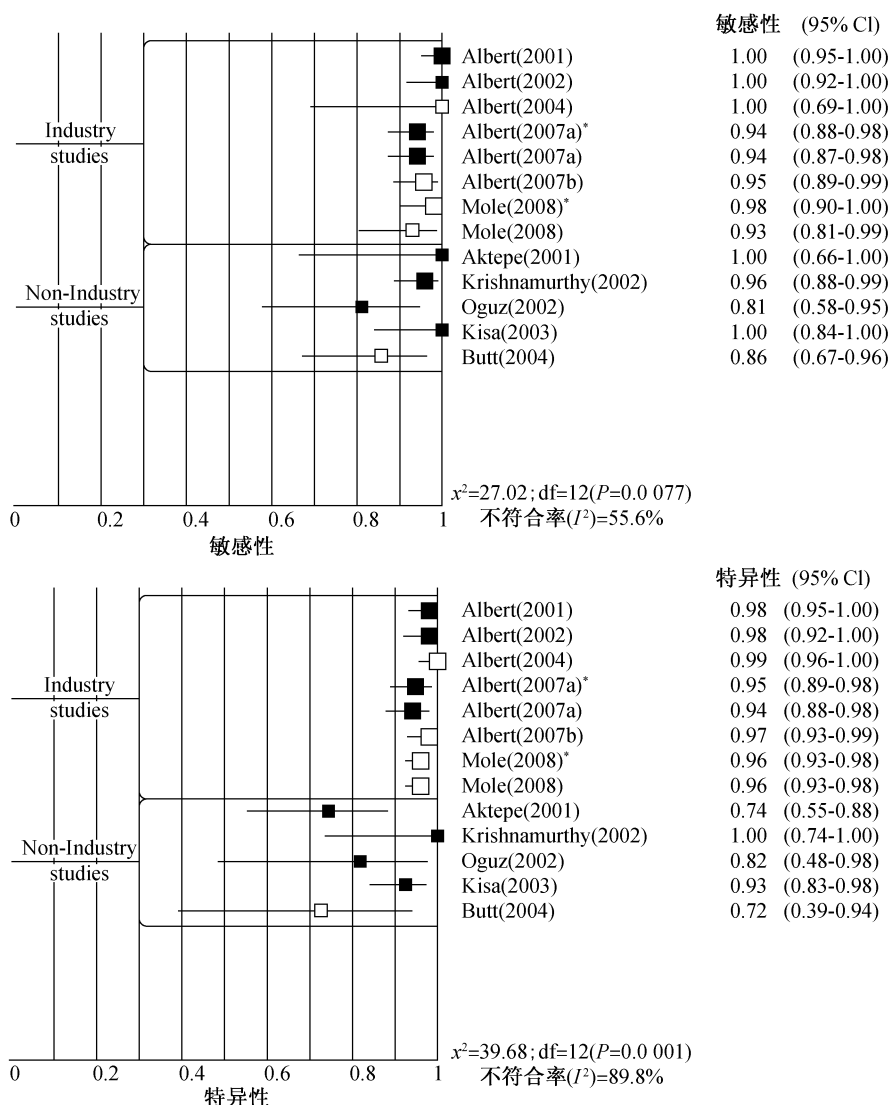
d) 添加了抗菌素添加剂：制霉菌素、苯甲异噁唑青霉素、氨曲南。

R=耐药的数目；# S=敏感的数量；CI=置信区间；PM=比例法；NR=没有报道

准确性分析

纳入样本总数的各项研究的敏感性和特异性见图 1~3。其中与室内自制实验相比（敏感度范围 88%~100%，特异性范围 84%~100%），商品化试剂盒的评估研究显示出变异度较大的敏感性（范围为 81%~100%）和特异性（范围为 73%~100%）。商品化试剂盒的变异性主要体现在那些没有生产厂家人员作为作者的研究上（表 1），厂家研究报告的准确性一致地高于独立研究的准确性。对 LRP 的研究显示其准确性一直很高：8 个研究中 7 个敏感性为 100%，4 个特异性为 100%。与未使用 NOA 相比，2 个使用 NOA 的研究的敏感性和特异性不是特别高（因为二者的置信区间重叠）^{22,24}（表 1）。

HSROC 模型及其各自的敏感性、特异性分析



图中方格显示每个实验的敏感性 & 特异性，黑色实心方格为应用分离株间接接种进行评估，空心四方格应用临床标本直接接种进行评估。方格的大小与研究样本的大小成比例，实线代表 95% 置信区间；* 代表添加了抗生素添加剂 NOA。

上面括号内的估计值说明研究中包括厂家作者。CI=置信区间；df=自由度；NOA=制霉菌素-苯甲异噁唑青霉素-氮曲南

图 1 商品化噬菌体扩增试验 (FASTPlaque™ test; n=13) 的森林图分析

总结见表 4。使用二元随机回归评估商品化试剂盒、室内自制实验、LRP 的敏感性特异性值（表 4）。总体而言，LRP 的准确性最高（敏感性 = 99.3%，特异性 = 98.6%），室内自制实验显示出较好结果（敏感性 = 98.5%，特异性 = 97.9%），而商品化 FAST Plaque 试剂盒则相对低（敏感性 = 95.5%，特异性 = 95.0%）。LRP 与室内自制实验的差异没有统计学意义（因为置信区间重叠），当 FASTPlaque 的检测对象分别为临床标本及临床分离物时，临床分离物显示的敏感性稍高，但是特异性稍低（表 4）。当厂家雇员作为作者时，其准确度（敏感性 = 96.9%，特异性 = 96.7%）比无雇员作为作者时准确度高（敏感性 = 92.6%，特异性 = 85.1%），特异性的差异有统计学意义（表 4）。

表 2 室内噬菌体扩增实验研究 (n=12)

研究、年份、参考文献	国家	实验	参比试验	接种 ^a	选择是否合适 ^b	盲法报告	样本量 # R/ # S	污染或无结果(%)	敏感性 % (95%CI)	特异性 % (95%CI)	与参比方法一致率 % (κ)
Wilson, 1997 ²⁵	英国	室内 (D29)	AC + RR	间接	NR	无	9/37	0	1.0 (0.66~1.0)	0.95 (0.82~0.99)	96 (0.87)
Eltringham, 1999 ²⁶	英国	室内 (D29)	RR	间接	NR	无	31/46	15	1.0 (0.89~1.0)	1.0 (0.92~1.0)	100 (1.0)
McNerney, 2000 ²⁷	南非	室内 (D29)	PM + BACTEC 460	间接	无	是	17/20	0	1.0 (0.81~1.0)	1.0 (0.83~1.0)	100 (1.0)
Gali, 2003 ²⁸	西班牙	室内 (D29)	BACTEC 460	间接	无	是	18/71	0	1.0 (0.82~1.0)	1.0 (0.95~1.0)	100 (1.0)
Mani, 2003 ²⁹	印度	室内 (D29)	AC	间接	无	是	101/100	0	0.97 (0.92~0.99)	0.84 (0.75~1.0)	91 (0.91)
Simboli, 2005 ³⁰	阿根廷	室内 (D29)	PM	间接	是	是	42/87	7	1.0 (0.92~1.0)	0.99 (0.94~1.0)	99 (0.98)
Da Silva, 2006 ^{31c}	巴西	室内 (D29)	PM	间接	NR	无	8/10	0	0.88 (0.47~1.0)	1.0 (0.69~1.0)	94 (0.89)
Yzquierdo, 2006 ^{32c}	古巴	室内 (D29)	PM	间接	NR	无	46/57	0	0.98 (0.88~1.0)	1.0 (0.94~1.0)	99 (0.98)
Chauca, 2007 ^{33c}	秘鲁	室内 (D29)	PM	间接	NR	无	43/50	0	1.0 (0.92~1.0)	0.98 (0.89~1.0)	99 (0.98)
Traore, 2007 ^{34c}	乌干达	室内 (D29)	BACTEC 460	间接	NR	是	35/114	0	1.0 (0.9~1.0)	0.96 (0.91~0.99)	97 (0.93)
McNerney, 2007 ^{35c}	英国	室内 (D29)	Sequencing	间接	NR	无	11/85	0	0.91 (0.59~1.0)	0.96 (0.90~0.99)	96 (0.81)
Ogwang, 2009 ^{36c}	乌干达	室内 (D29)	BACTEC 460	直接	是	是	16/40	27	0.94 (0.70~1.0)	0.95 (0.83~0.99)	95 (0.87)

a) 直接接种指直接用病人标本接种；间接接种指用以前分离的结核分枝杆菌分离株接种。

b) 如果研究有明确说明病人标本的选择是连续还是随机方式，则认为研究所选择的方法是合适的。

c) 在前篇综述基础上新增加的分析。

R=耐药的数目；# S=敏感的数目；CI=置信区间；AC=绝对浓度法；RR=抗性比率法；NR=没有报道；PM=琼脂比例法

表 3 室内荧光素酶噬菌体检测实验研究 (n=8)

研究、年份、参考文献	国家	实验	参比试验	接种 ^a	选择是否合适 ^b	盲法报告	样本量 # R/ # S	污染或无结果(%)	敏感性 % (95%CI)	特异性 % (95%CI)	与参比方法一致率 % (κ)
Riska, 1999 ³⁷	美国	室内 LRP (Bronx box)	BACTEC 460	间接	无	无	10/17	0	1.0 (0.69~1.0)	0.94 (0.71~0.99)	96 (0.92)
Lu, 2000 ³⁸	中国	室内 LRP (luminometry)	AC	间接	是	是	13/9	0	0.92 (0.64~0.99)	0.89 (0.52~0.99)	91 (0.81)
Banaiee, 2001 ³⁹	墨西哥	室内 LRP (luminometry)	BACTEC 460	间接	是	无	3/47	0	1.0 (0.29~1.0)	1.0 (0.93~1.0)	100 (1.0)
Banaiee, 2003 ⁴⁰	墨西哥	室内 LRP (luminometry)	BACTEC 460	间接	是	无	7/65	0	1.0 (0.59~1.0)	1.0 (0.95~1.0)	100 (1.0)
Hazbon, 2003 ⁴¹	哥伦比亚	室内 LRP (luminometry)	PM	间接	无	无	11/37	6	1.0 (0.72~1.0)	0.89 (0.75~0.97)	92 (0.79)
Hazbon, 2003 ⁴¹	哥伦比亚	室内 LRP (Bronx box)	PM	间接	无	无	10/34	14	1.0 (0.69~1.0)	0.94 (0.80~0.99)	95 (0.88)
Bardarov, 2003 ⁴²	乌干达	室内 LRP (luminometry)	BACTEC 460	间接	是	是	1/18	0	100 (0.03~100)	100 (0.82~100)	100 (1.0)
Banaiee, 2008 ^{43c}	南非	室内 LRP (luminometry)	BACTEC 460	间接	是	是	9/182	4	1.0 (0.66~1.0)	1.0 (0.98~1.0)	100 (1.0)

a) 直接接种指直接用病人标本接种；间接接种指用以前分离的结核分枝杆菌分离株接种。

b) 如果研究有明确说明病人标本的选择是连续还是随机方式，则认为研究所选择的方法是合适的。

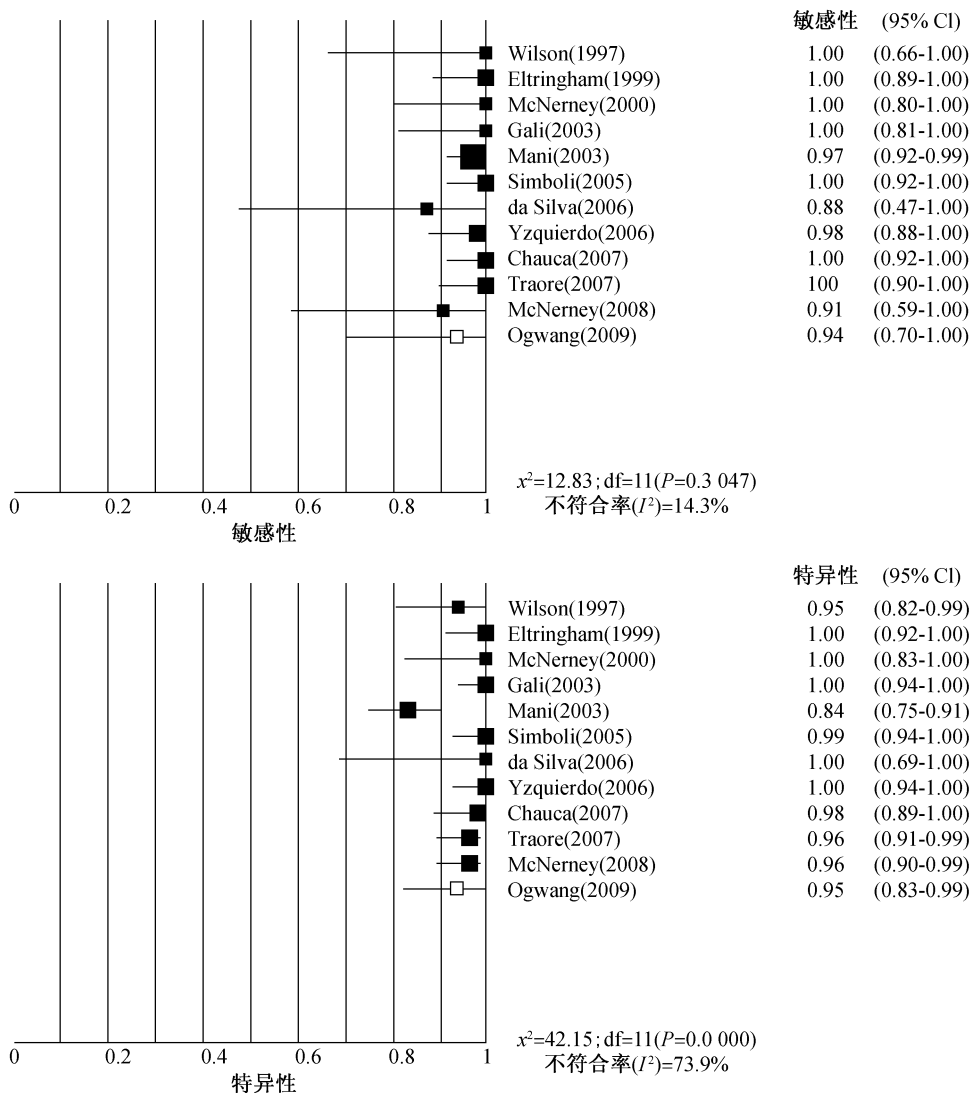
c) 在前篇综述基础上新增加的分析。

R=耐药的数目；# S=敏感的数目；CI=置信区间；LRP=荧光素酶试验；AC=绝对浓度法；PM=琼脂比例法

表 4 二元随机效果回归分析得到的估计值

试验 (研究数量)	汇总的敏感性 % (95%CI)	I^2 (P 值)	汇总的特异性 % (95%CI)	I^2 (P 值)
商品化试剂盒 (n=13)	95.5 (92.2~97.4)	55.6 (0.008)	95.0 (91.3~97.2)	69.8 (0.000 1)
间接检测 (n=8)	95.7 (90.8~98.0)	65.8 (0.005)	94.1 (88.3~97.2)	70.5 (0.001)
直接检测 (n=5)	93.6 (88.0~96.7)	2.1 (0.4)	96.3 (91.6~98.4)	69.3 (0.01)
工业化 (n=8)	96.9 (93.1~98.7)	49.6 (0.05)	96.7 (95.1~97.8)	22.6 (0.25)
非工业化 (n=5)	92.6 (83.5~96.8)	62.0 (0.03)	85.1 (72.3~92.6)	63.2 (0.03)
室内实验 (n=12)	98.5 (96.1~99.4)	14.3 (0.3)	97.9 (94.8~99.2)	73.9 (<0.000 1)
荧光素酶实验 (n=8)	99.3 (49.1~100)	0.0 (0.9)	98.6 (92.5~99.8)	71.2 (0.001)

CI=置信区间

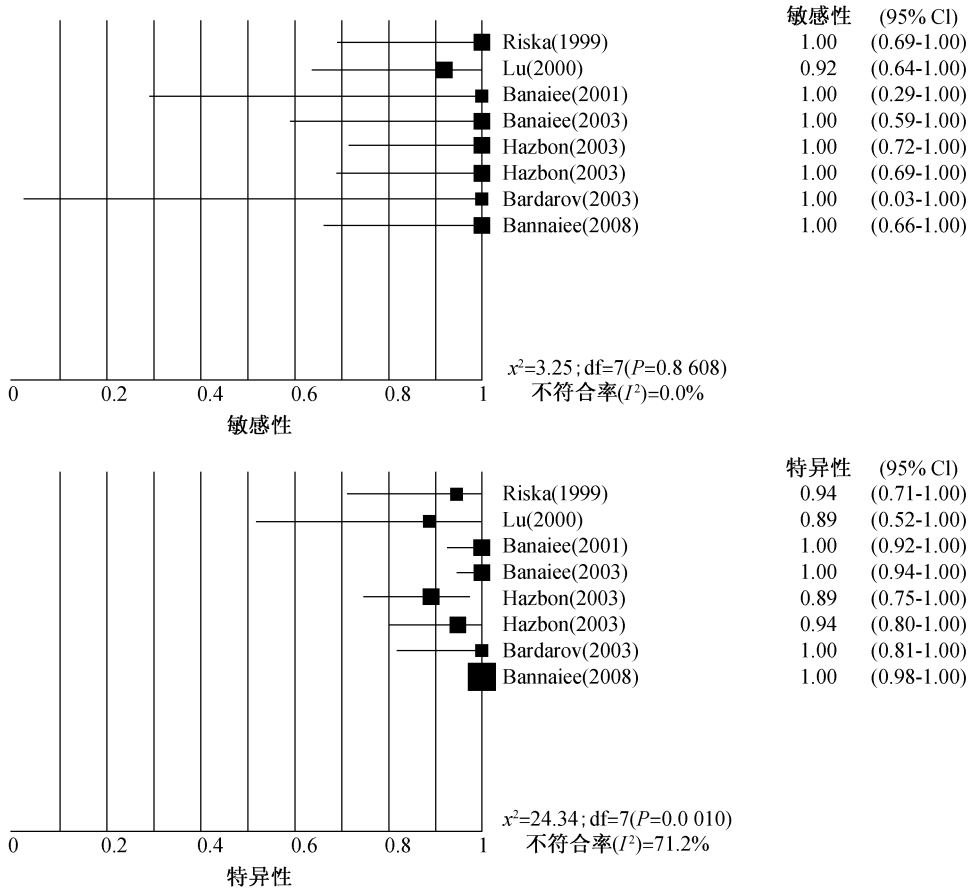


图中方格显示每个实验的敏感性及其特异性，黑色实心方格为应用分离株间接接种进行评估，

空心四方格应用临床标本直接接种进行评估。方格的大小与研究样本的大小成比例，

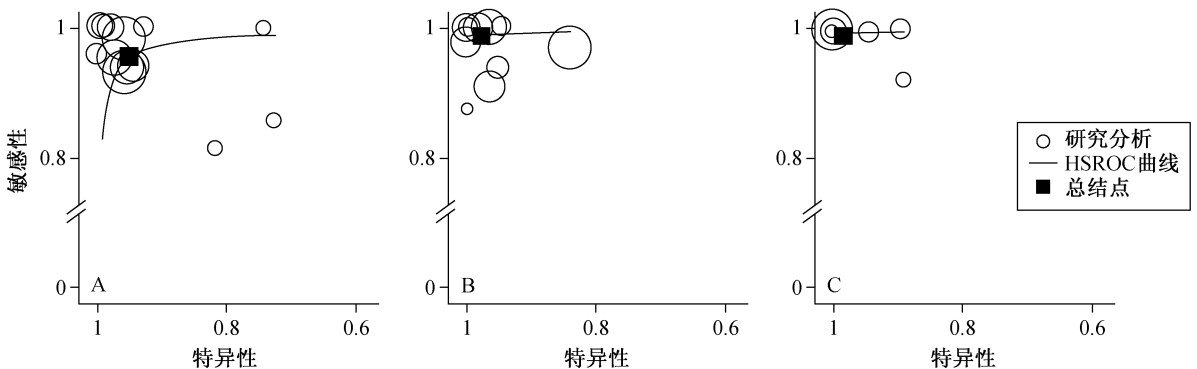
实线代表 95% 置信区间；CI=置信区间；df=自由度。

图 2 室内噬菌体扩增实验 (n=12) 的森林图分析。



图中方格显示每个实验的敏感性及其特异性，黑色实心方格为应用分离株间接接种进行评估，方格的大小与研究样本的大小成比例，实线代表 95% 置信区间；CI=置信区间；df=自由度。

图 3 荧光素酶噬菌体检测 (n=8) 的森林图分析



空心圆圈代表各个研究，其大小与研究样本成正比。黑色实心方格代表二元随机效果回归分析得到的敏感性和特异性。HSROC 曲线在已有数据之外的区域被截断；HSROC=分层综合接受者工作特征曲线。

图 4 A: 商品化噬菌体扩增试验 (FASTPlaque™ test; n=13) 的 HSROC 曲线分析; B: 室内噬菌体扩增实验 (n=12) 的 HSROC 曲线分析; C: 荧光素酶噬菌体检测 (n=8) 的 HSROC 曲线分析

污染率

污染和无确定结果的比例为 0%~36% (平均值为 5.8%, 95% 置信区间为 2.2~8.9)。检测对

象为直接用病人标本时问题比较明显，不能得到确定结果比例为 3%~36% (平均值 21.2%, 95% 置信区间 9.3%~33.0%)。用分离物进行间接检测的结果相对较好，18/27 都得到了结果，不能得到确定结果的平均值为 2.1% (95% 置信区间 0.5~

3.7)。其中 *FASTPlaque* 不能得到确定结果的比例最高,而所有 LPR 和室内自制实验中,只有 1 项研究直接使用病人标本。

新的 *FASTPlaque*-方法评估中,只有 2 篇文章的研究中添加了 NOA^{22,24},显然 NOA 降低了污染率,其中一项将污染率从 16% 降到 5%²⁴,而另一项研究从 1.4% 降到 0.5%²²。

讨 论

除了以前综述中分析过的 21 项研究以外,本综述新增了 10 项基于噬菌体检测 RMP 耐药的研究,其中 6 项为室内噬菌体扩增实验³¹⁻³⁶,3 篇为 *FASTPlaque-Response*²²⁻²⁴,1 项为 LRP 检测⁴³。因此,在本更新的综述中,包括了 31 篇研究结果,是最为全面和最新的综述。

准确性随检测类型和接种类型的不同而不同。相比而言,室内自制实验比商品化试剂盒的结果更好,LRP 实验在特异性和敏感性上都持续最高。*FASTPlaque* 实验是直接临床标本最多的实验,亚群分析显示,直接使用标本比用临床分离株的敏感性低,但特异性要高。

有厂家人员参与或完全由厂家主导的实验比无厂家参与的实验准确性要高,这可能与无厂家的指导,操作人员缺乏经验或者缺乏培训有关。这一发现在进行产品研发者和产品使用者的比较时也同样适用。我们应该谨记这类在技术从原始研发阶段到实际应用阶段的转化过程中,所涉及到的问题。厂商或者原始开发者往往试验结果很好,但在用户现场使用的常常不能得到相同的结果。因此,研发产品的准确性也许被高估,如果不经合适的内部验证而直接应用到规划现场,可能会导致很严重的后果。在规划背景下的、独立于厂家和赞助商的评估研究,将给决策者提供更加客观、有用的证据,因而需要投资者和学术杂志的支持和鼓励。不幸的是,有证据表明,40% 的结核、艾滋病 (HIV) 和疟疾的研究都不同程度的有厂商的参与或者支持⁴⁴。

一些研究显示直接用病人标本检测时的污染率很高。我们发现直接用病人标本的诊断实验平均有 21% 得不到可以解释的结果,估计在规划的现场条件下这一比例会更高。考虑到这些,噬菌体扩增实验厂家 Biotec Labs,研发了抗生素添加剂 NOA 以帮助抑制细菌及真菌的生长。两篇添加 NOA 的 *FASTPlaque-Response* 实验结果表明,添加 NOA 可以使不能得到确定结果的比例平均降低 68%。

一些噬菌体技术的研究由于没有用于耐药性试验,因此未被收入本综述中进行分析,但也报告了关于污染率的有用信息。2005 年发表了一篇关于噬菌体检测的系统性回顾⁹,其分析的文章中只有 3 篇报道了污染率⁴⁵⁻⁴⁷。这些研究中的污染率因是否使用抗生素添加剂而差异变化范围较大 (2.5%~40.4%)。在这篇综述后,也有其他关于 *FASTPlaque* 用于结核诊断的研究。在一项对 HIV 高发人群中用 *FASTPlaque* TB 诊断涂片阴性结核病的研究中,Bonnet 等报告了 46.8% (95/203) 的样本由于污染没能得到可以解释的结果,而有另外 5 例样本没有得到结果⁴⁸。那些得到结果的样本中,实际也有 71 个有部分污染,因而总污染率为 81.8%。

因为没有一致的报道,我们不能比较同一实验室做噬菌体实验时固体培养基和液体培养基的污染率。最初认为在资源有限的条件下、在缺乏分离培养分枝杆菌所需要的生物安全防护条件的实验室,直接检测病人标本可行性更强,因为不需要分离结核菌株。而从另一个角度考虑,如果一个实验室没有进行常规结核培养的技术和经验,也很难进行直接噬菌体检测所必须的有质量保证的去污染操作。在目前尚没有更有力的证据证实噬菌体实验在边远地区更有可行性的情况下,有质量保证的培养能力、可接受的污染率绝对是开展噬菌体实验的前提条件。

2007 年,创新诊断基金会 (FIND) 曾计划开展大规模的 *FASTPlaque-Response* 检测利福平耐药评估实验。根据 FIND 网站消息⁴⁹,在南非 2 个试点地区示范项目的初始阶段,*FASTPlaque-Response* 试验未能满足操作指标的要求。因此,FIND 决定在没有改进和满意的替代方法的情况下,停止所有的对 *FASTPlaque* 实验的评估活动。

Biotec 实验室对 *FASTPlaque* 的操作规程进行了修改,但是修改后提高了涂阴标本的敏感性,这与高的假阳性结果相关⁵⁰。来自肯尼亚的研究认为,修改后的规程需要进一步改进以改善实验的特异性。另外,此研究还认为在对修改的规程进行研究前,需要解决 *FASTPlaque* TB 实验的其他操作问题⁵⁰。

目前,室内噬菌体试验对结核分枝杆菌分离株检测的准确性较高、不能得到确定结果的比例较低,说明这个实验的基本原理还很可靠,考虑到噬菌体室内试验可以在短时间内得到耐药结果,这一方法可以在已建立起培养能力的中心实验室发挥作

用。直接检测耐药的分子生物学方法(例如线性探针)也已经有了商品化试剂盒,且大量研究的 meta 分析显示其敏感性和特异性分别为 98.1% 和 98.7%⁵¹。这与此文章中分析的非商品化噬菌体试剂盒所达到的准确度可比,然而线性探针方法在检测临床标本和分离株中具有相同的表现⁵¹。在使用非商品化试剂盒、非标准操作步骤、试剂和技术时一定要保证小心操作。

我们的这篇综述有以下几个优点:使用标准的、预先设定的操作程序大范围地搜索发表的文章;根据不同的检测方法及不同的标本类型进行了进一步分析;在分析诊断方法的操作性能时使用了强大的统计学分析方法:二元随机效应模型及 HSROC 曲线。

本 meta 分析受到研究所报告的结果类型限制。特别是,我们分析的所有文献都没有关于 RMP 耐药对长期治疗影响的数据,例如治愈率、治疗失败和死亡情况。另外,我们统计了污染率及不能得到确定结果的标本,而可分析标本的敏感性及特异性并不能解释这些不能得到确定结果的标本。开展这些实验的真正影响不仅与耐药检测的准确率有关,而且与成本效益、可靠性、对病人治疗结果的影响有关。

结 论

尽管噬菌体实验检测结核分枝杆菌利福平耐药与传统的药敏试验有很好的一致性,但直接使用病人标本检测时的污染率还是很让人担忧,为此研发的控制细菌及真菌污染的抗生素添加剂在不影响敏感性和特异性的前提下,有效地减少了不能得到确定结果的数量。在此实验大规模应用前,很有必要标准化方法以减少污染及不能得到确定结果的比例。另外,该试剂盒公司新近的研究⁵⁰及其他现场研究⁴⁸提示了商品化 FASTPlaque 实验的一些主要问题,只有解决了这些问题后,才能应用这些商品化试剂盒。尽管 LRP 试验似乎是准确性最好的试验,但进一步商品化 Bronx box LRP 试剂盒的努力最终还是停止了。2008 年,世界卫生组织(WHO)核准了准确度很高的线性探针实验,之后线性探针试验得以大规模开展⁵¹⁻⁵²,而噬菌体实验在耐药诊断中应用的范围及作用还需要进一步确定。

2009 年 9 月,这篇综述中所阐述的结论曾推荐给 WHO 的专家组,以希望能帮助制定关于快速诊断耐药结核病相应政策。考虑到 FASTPlaque 实验直接诊断病人标本的操作性能,以及缺乏诊断

标本的非商品噬菌体实验相关数据,专家们认为大规模使用噬菌体实验诊断 MDR-TB 还缺乏足够的证据⁵³。

(尚美 译 刘宇红 审校)

(本文编辑:范永德)

Acknowledgements

The authors are grateful to K Weyer (WHO, Geneva, Switzerland) for helpful input and feedback. The authors also thank R O'Brien (FIND, Geneva, Switzerland), H Albert (FIND, Switzerland), A Trollip (Biotec Labs, UK), A Klein (Sequella, USA) and R McNerney (London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK) for helping to identify relevant publications and information. This study was supported in part by funding from the Stop TB Department, Geneva, Switzerland, and Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-89918). JM is a recipient of a Quebec Respiratory Health Training Fellowship. MP is a recipient of a CIHR New Investigator Award and a Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) establishment grant.

References

- 1 Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-305.
- 2 Espinal MA. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83: 44-51.
- 3 Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 560-568.
- 4 Grandjean L, Moore DA. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 454-461.
- 5 Trollip A, Albert H, Maskell T. Bacteriophage-based technologies for the rapid diagnosis and drug susceptibility testing of tuberculosis. *Am Clin Lab* 2001; 20: 39-42.
- 6 Pai M, Kalantri S, Pascopella L, Riley LW, Reingold AL. Bacteriophage-based assays for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a meta-analysis. *J Infect* 2005; 51: 175-187.
- 7 Pai M, McCulloch M, Enanoria W, Colford J M Jr. Systematic reviews of diagnostic test evaluations: what's behind the scenes? *ACP J Club* 2004; 141: A11-A13.
- 8 Hadgu A. Discrepant analysis is an inappropriate and unscientific method. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4301-4302.
- 9 Kalantri S, Pai M, Pascopella L, Riley L, Reingold A. Bacteriophage-based tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 59.
- 10 Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 31.
- 11 Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making* 1993; 13: 313-321.
- 12 Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 982-990.
- 13 Harbord R, Whiting P. Metandi: meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. In: Sterne J, editor. *Meta-analysis in Stata: an updated col-*

- lection from the Stata journal. College Station, TX, USA: Stata Press, 2009; pp 181–199.
- 14 Albert H, Heydenrych A, Mole R, Trollip A, Blumberg L. Evaluation of *FASTPlaque*TB-RIF, a rapid, manual test for the determination of rifampicin resistance from *Mycobacterium tuberculosis* cultures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 906–911.
 - 15 Aktepe O, Altindis M, Esen N, eds. A rapid method of rifampin susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Istanbul, Turkey; 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2001.
 - 16 Albert H, Trollip AP, Mole RJ, Hatch SJ, Blumberg L. Rapid indication of multidrug-resistant tuberculosis from liquid cultures using *FASTPlaque*TB-RIF, a manual phage-based test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 523–528.
 - 17 Krishnamurthy A, Rodrigues C, Mehta AP. Rapid detection of rifampicin resistance in *M. tuberculosis* by phage assay. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 211–214.
 - 18 Oguz V, Guneri S, Erdenizmenli M, et al. Investigation of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by two different methods. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 173–177.
 - 19 Kisa O, Albay A, Bedir O, Baylan O, Doganci L. Evaluation of *FASTPlaque*TB-RIF for determination of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 284–288.
 - 20 Butt T, Ahmad RN, Afzal RK, Mahmood A, Anwar M. Rapid detection of rifampicin susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens by mycobacteriophage assay. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 379–382.
 - 21 Albert H, Trollip A, Seaman T, Mole RJ. Simple, phage-based (*FASTPlaque*) technology to determine rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* directly from sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1114–1119.
 - 22 Albert H, Trollip AP, Linley K, Abrahams C, Seaman T, Mole RJ. Development of an antimicrobial formulation for control of specimen-related contamination in phage-based diagnostic testing for tuberculosis. *J Appl Microbiol* 2007; 103: 892–899.
 - 23 Albert H, Trollip AP, Seaman T, et al. Evaluation of a rapid screening test for rifampicin resistance in re-treatment tuberculosis patients in the Eastern Cape. *S Afr Med J* 2007; 97: 858–863.
 - 24 Mole R, Trollip A, Abrahams C, Bosman M, Albert H. Improved contamination control for a rapid phage-based rifampicin resistance test for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1334–1339.
 - 25 Wilson S M, al-Suwaidi Z, McNerney R, Porter J, Drobniowski F. Evaluation of a new rapid bacteriophage-based method for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med* 1997; 3: 465–468.
 - 26 Eltringham IJ, Drobniowski FA, Mangan JA, Butcher PD, Wilson SM. Evaluation of reverse transcription-PCR and a bacteriophage-based assay for rapid phenotypic detection of rifampin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3524–3527.
 - 27 McNerney R, Kiepiela P, Bishop KS, Nye PM, Stoker NG. Rapid screening of *Mycobacterium tuberculosis* for susceptibility to rifampicin and streptomycin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 69–75.
 - 28 Gali N, Dominguez J, Blanco S, et al. Utility of an in-house mycobacteriophage-based assay for rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2647–2679.
 - 29 Mani C, Selvakumar N, Kumar V, Narayanan S, Narayanan PR. Comparison of DNA sequencing, PCR-SSCP and *PhaB* assays with indirect sensitivity testing for detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 652–659.
 - 30 Simboli N, Takiff H, McNerney R, et al. In-house phage amplification assay is a sound alternative for detecting rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in low-resource settings. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 425–427.
 - 31 da Silva PA, Boffo MM, de Mattos IG, et al. Comparison of redox and D29 phage methods for detection of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 293–296.
 - 32 Yzquierdo SL, Lemus D, Echemendia M, et al. Evaluation of phage assay for rapid phenotypic detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 11.
 - 33 Chauca JA, Palomino JC, Guerra H. Evaluation of rifampicin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a mycobacteriophage D29-based assay. *J Med Microbiol* 2007; 56: 360–364.
 - 34 Traore H, Ogwang S, Mallard K, et al. Low-cost rapid detection of rifampicin resistant tuberculosis using bacteriophage in Kampala, Uganda. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 6: 1.
 - 35 McNerney R, Mallard K, Urassa HM, Lemma E, Donoghue HD. Colorimetric phage-based assay for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1330–1332.
 - 36 Ogwang S, Asimwe BB, Traore H, et al. Comparison of rapid tests for detection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 139.
 - 37 Riska PF, Su Y, Bardarov S, et al. Rapid film-based determination of antibiotic susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* strains by using a luciferase reporter phage and the Bronx Box. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1144–1149.
 - 38 Lu B, Fu Z, Xu S. Rapid rifampin susceptibility test by using recombinant mycobacteriophages. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 480–484.
 - 39 Banaiee N, Bobadilla-Del-Valle M, Bardarov S Jr, et al. Luciferase reporter mycobacteriophages for detection, identification, and antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3883–3888.
 - 40 Banaiee N, Bobadilla-del-Valle M, Riska PF, et al. Rapid identification and susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from MGIT cultures with luciferase reporter mycobacteriophages. *J Med Microbiol* 2003; 52: 557–561.
 - 41 Hazbon MH, Guarin N, Ferro BE, et al. Photographic and luminometric detection of luciferase reporter phages for drug susceptibility testing of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4865–4869.
 - 42 Bardarov S Jr, Dou H, Eisenach K, et al. Detection and drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* from sputum samples using luciferase reporter phage; comparison with the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 53–61.
 - 43 Banaiee N, January V, Barthus C, et al. Evaluation of a semiautomated reporter phage assay for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88: 64–68.
 - 44 Fontela PS, Pant Pai N, Schiller I, Dendukuri N, Ramsay A, Pai M. Quality and reporting of diagnostic accuracy studies in TB, HIV and malaria; evaluation using QUADAS and STARD standards. *PLoS ONE* 2009; 4: e7753.
 - 45 Mbulo GM, Kambashi BS, Kinkese J, et al. Comparison of two bacteriophage tests and nucleic acid amplification for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1342–1347.

- 46 Muzaffar R, Batool S, Aziz F, Naqvi A, Rizvi A. Evaluation of the *FASTPlaque* TB assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 635–640.
- 47 Albay A, Kisa O, Baylan O, Doganci L. The evaluation of *FASTPlaque* TB test for the rapid diagnosis of tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46: 211–215.
- 48 Bonnet M, Gagnidze L, Varaine F, Ramsay A, Githui W, Guerin PJ. Evaluation of *FASTPlaque* TB TM to diagnose smear-negative tuberculosis in a peripheral clinic in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1112–1128.
- 49 Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). FIND interrupts demonstration projects using phage-based assays for detection of rifampin resistance. Geneva, Switzerland: FIND, 3 October 2007. <http://www.finddiagnostics.org/media/news/index.jsp?year=2007&domain=> Accessed May 2010.
- 50 Trollip AP, Albert H, Mole R, Marshall T, van Cutsem G, Coetzee D. Performance of *FASTPlaque* TB and a modified protocol in a high HIV prevalence community in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 791–793.
- 51 Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 32: 1165–1174.
- 52 World Health Organization. Policy statement. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva, Switzerland; WHO, 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf Accessed May 2010.

53 World Health Organization. Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-TB). Report of the 9th meeting. November 9-11, 2009. Geneva, Switzerland; WHO, 2009. http://www.who.int/tb/advisory_bodies/stag_tb_report_2009.pdf Accessed May 2010.

科学发展动态系列
耐药结核病 江振源编辑
本系列中的第 4 篇

耐多药结核病：流行病学，危险因素及病人发现

Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding

J. A. Caminero

Department of Pulmonary Medicine, Hospital de Gran Canaria 'Dr Negrín', Las Palmas de Gran Canaria University, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

摘要

尽管耐多药结核病 (MDR-TB) 的流行是最近出现的问题，但是已经有许多研究试图了解它。我们现在已经很好的估计了当前的负担 (全世界约 500 000 例 MDR-TB)，并且正在预测 MDR-TB 控制策略对这些数字的影响。估算的结核 (TB) 与 MDR-TB 的发病率趋势是不一样的。耐药的危险因素分为 2 类：(1) 社区中促使耐药选择的因素；(2) 可以增加某些病人对耐药易感性的特定条件。每个国家之间流行病学形势有很大差别，但主要的原因都是治疗不合理、结核病防治规划在过去 (甚至目前，只是程度较轻) 执行差。最近的报道显

示，国家结核病防治规划有效地使用现有的药物，可以推迟甚至逆转 MDR-TB 的流行。本文还分析了其他流行病学相关的因素。认识到 MDR-TB 流行的因素、鉴别出 MDR-TB 高危人群有助于明确病人发现的重点。从个体角度，接受过含利福平的一线治疗方案治疗失败的病例以及 MDR-TB 接触者有最高的耐药风险。接受过治疗的结核病人，以及本文中分析的其他危险因素在病人发现时应优先考虑。

关键词：结核病，耐多药结核病，广泛耐药结核病，流行病学，病人发现，危险因素

抗结核药物耐药的历史非常近，仅仅同抗结核药物的发展一样出现 60 余年¹⁻³。几十年来这个问题只在局部的地区、在工业化国家治疗中心接受过治疗的病人中出现^{4,5}。随着 1966 年利福平 (RMP) 的发现⁶，以及 1970—1990 年间利福平的广泛应用，携带已对异烟肼耐药菌株的病人开始对利福平耐药。这是问题逐渐严重的开始，耐多药结核 (MDR-TB，定以为至少对异烟肼和利福平耐药⁷)

在某些国家达到了流行的比例。这些病人的治愈非常困难，因为这些病人感染的菌株是对 2 种最有效的抗结核药物耐药。在过去的 20 年中，随着其他抗结核药物的误用，尤其是氟喹诺酮类 (FQs) 这一二线药物中最有效的药物的滥用，耐药扩展至广泛耐药 (XDR-TB，MDR-TB 加上耐任意氟喹诺酮类以及至少一种二线注射药物)^{8,9}。这种逐步的进展至现在的流行状况开始于 15 年前，90 年代的

后期，且没有在全世界范围内以相同的模式扩散。因此，尽管 MDR-TB 在许多区域的形势非常令人担忧，但有些区域却很少或没有受到 MDR-TB 流行的威胁。

认识全球耐药异质性的个体因素和群体因素、鉴别耐药的高危人群、以便能够指定最适宜的病人发现策略是十分重要的。

抗结核药物耐药的全球负担

不充分地利用资源、特别是不适当地利用已有的治疗策略，已经引发世界多个区域令人担忧的 MDR-TB 水平。自 1996 年起，世界卫生组织和国际结核和肺部疾病联合会 (the Union) 发表的 4 版“全球抗结核药物耐药监测项目报告”报道并强调了初始异烟肼耐药率和 MDR-TB 率在全球的逐渐升高^{7,10-12}。

在最近的 2008 年发行的全球报告中⁷，收集了 2002—2007 年 83 个国家和地区的 90 726 例病人的药物敏感性数据。在新病例中，任意耐药率的中位数为 11.1%，MDR-TB 耐药率的中位数为 1.6%。新病人中 MDR-TB 率的范围是 0% (8 个国家) — 22.3% (阿塞拜疆巴库)，摩尔多瓦共和国为 19.4%。在 20 个新病人 MDR-TB 率最高的地区中，14 个在前苏联国家 (9 个国家 MDR-TB 范围在 6.8%~22.3%，包括摩尔多瓦和阿塞拜疆)，4 个在中国 (2 个省份是 7%)^{7,13}。

2008 报告中的趋势分析表明，1994—2007 年间新病例中 MDR-TB 率 (初始耐药) 在韩国和 2 个俄罗斯州托木斯克、奥妙尔大幅增长。相反，在 2 个初始 MDR-TB 率很高的国家爱沙尼亚和拉脱维亚，MDR-TB 率保持稳定。香港和美国，所有 TB 病例中 MDR-TB 率下降。共有 37 个国家和地区报告了有代表性的 XDR-TB 的数据，其中 5 个国家 (全部来自于前苏联) 报告了 25 例或以上的 XDR-TB 病例，这些国家 MDR-TB 范围在 6.6%~23.7%^{7,13}。

东地中海国家获得的新数据显示，除摩洛哥和黎巴嫩 (MDR-TB 率分别为 0.5% 和 1.1%) 以外，初始 MDR-TB 率均高于先前的估算。约旦和也门初始 MDR-TB 率分别为 5.4% 和 2.9%。美洲、中欧和非洲报告初始 MDR-TB 率最低，除秘鲁、卢旺达和危地马拉，3 地报告 MDR-TB 率分别为 5.3%，3.9% 和 3.0%^{7,13}。

WHO/Union2008 报告显示，66 个国家和中国的 2 个地区可以获得接受过治疗的病例的数据。

12 977 例病例有药敏试验结果。至少耐 1 种药物的比率从 0% (欧洲 3 个国家) 至 85.9% (乌兹别克斯坦塔什干)。报告最高 MDR-TB 率的地区是塔什干 (60.0%) 和阿塞拜疆的巴库 (55.8%)。来自古吉拉特邦的最新数据，是印度首次提供可靠的、关于接受过治疗的病例中耐药率数据的描述，显示 MDR-TB 率为 17.2%⁷。

WHO/Union2008 报告中同时涵盖了对全球 MDR-TB 的估算。依据 114 个国家和中国的 2 个地区耐药数据，结合 9 个其他流行病学因素，在没有获得调查数据的国家估计了新病人和接受过治疗病例以及总病例数中 MDR-TB 率。所有国家估算的 MDR-TB 率适用于新发 TB 病例 (同样基于间接的估算)。据测算 2006 年有 489 139 (95% 可信区间 [95% CL] 为 455 093~614 215) 例新发病例，所有病例中 MDR-TB 率为 4.8% (95% 可信区间 [95% CL] 为 4.6~6.0)。印度、中国和俄联邦估算 MDR-TB 病人最多：印度和中国有接近全球负担的 50%，俄联邦 7%。27 个国家拥有全世界 86% MDR-TB 负担。相反，如前所述，其他国家和地区情况较乐观。全球 MDR-TB 不同形势见表 1¹³，并与估算的所有 TB 病例数进行了比较^{7,13}。

2006 年新的估算全球有接近 50 万 MDR-TB 病例，明显高于 2000 年和 2004 年估算的数字 (分别为 272 906，95% CL 为 18 498~414 295 和 424 203，95% CL 为 376 019~620 061；为所有新病例和接受过治疗病例的 4.3%)。这种增加可能由于 (估算的) 新发 TB 病例的增加，以及 TB 病例中 MDR-TB 病例的比例增加。2004 年估算的数字中，同样是中国、印度和俄联邦 3 个国家，有 261 362 个 MDR-TB 病例，是全球总负担的 62%¹⁴。

对于中国的某些省份以及前苏联的某些国家来说，MDR-TB 是 TB 控制的一个很明确的挑战。然而，许多国家缺乏耐药的数据，尤其是非洲，更加强调了对更直接的 TB 耐药监测方法的需求⁷。

影响 MDR-TB 率不同的因素

如前所述，MDR-TB 已经成为某些地区的一个主要问题，而在其他国家结核病防治规划实施好的地区却几乎没有影响，预计未来情况也不会恶化^{7,15-16}。又 1 次清晰地论证了前几十年良好的结核病防治规划与低耐药率的关系，反之，较差的结核病防治规划与不断增长的耐药率的关系¹⁵⁻¹⁸。最近的数据显示，如果国家规划能够有效的使用现有

表 1 不同流行病学区域 2006 年新结核病人和初始 MDR-TB 患者的估算数 (摘自 Wright 等¹³)

	TB 患者 <i>n</i>	初始 MDR-TB 患者 <i>n</i> (95%CL)	MDR-TB 比例% (95%CL)
建立市场经济的区域	85 279	724 (574~942)	0.8 (0.7~1.1)
中欧	42 464	416 (166~2 170)	1.0 (0.4~5.0)
东欧	336 842	43 878 (35 881~54 877)	13.0 (11.8~15.3)
拉丁美洲	315 216	7 196 (5 850~10 360)	2.3 (1.9~3.3)
东地中海区域	569 446	16 430 (8 137~64 077)	2.9 (1.5~11.1)
非洲, 低 HIV 流行	350 671	5 311 (3 705~14 948)	1.5 (1.1~4.3)
非洲, 高 HIV 流行	2 440 270	43 767 (33 907~102 418)	1.8 (1.4~4.2)
东南亚	3 100 354	85 908 (58 085~148 884)	2.8 (2.1~4.7)
西太区	1 882 930	82 087 (57 531~107 804)	4.4 (3.9~4.8)

MDR-TB=耐多药结核; TB=结核; CL=可信区间; HIV=人类免疫缺陷病毒

表 2 不同流行病学条件下社区中耐药选择及 MDR-TB 产生的最常见相关因素^{17,20}

没有实施 DOTS 或 DOTS 扩展策略	药品供应不充足或质量差	病人: 服药不充分	其他
NTPs 组织不好或经费不足	有经常短缺药物的历史	治疗依从性差	私立机构占主导
没有指南或指南不适当	药物质量差	不良反应和吸收差	健康中心和医院感染控制差
培训质量不好	错误的剂量或错误的药物组合	社会方面障碍	强毒力的 MDR-TB 菌株高度流行
缺乏治疗监测		缺少资金 (不能获得免费治疗)	某些区域 HIV 感染
没有标准化治疗		物质依赖	

MDR-TB=耐多药结核; NTP=国家结核病防治规划; HIV=人类免疫缺陷病毒

药物, 则能够推迟甚至逆转 MDR-TB 的流行¹⁹。社区中最常见的引起 MDR-TB 以及流行条件下产生 MDR-TB 的原因在表 2 中列出^{7,10-12,17,21-23}。

MDR-TB 疫情与以下因素相关: (1) 过去结核病的管理; (2) 当前结核病的管理; (3) MDR-TB 的传播。然而, MDR-TB 的流行不仅仅依赖于这 3 个因素, 因此, TB 趋势和 MDR-TB 率各地区差别很大¹⁹。

耐药 TB 的传播既与耐药菌株的毒力相关, 也与人群的易感性相关。如 Borrell 和 Gagneux 在 State of the Art series 的一篇文章中描述, 数据模型预示了 MDR-TB 和 XDR-TB 未来的流行很大程度上依赖耐药菌株对比敏感菌株的传播效率和相对适应度²⁴。他们强调了我们对耐药现象复杂性的理解非常有限, 尤其是对生物学因素的理解, 在一定程度上阻碍我们对 MDR-TB 和 XDR-TB 流行趋势的预测。尽管最近已经发表了许多关于模型策略的文献, 但 MDR-TB 菌株的适应度对全球真正的影响 (如传播的倾向性¹⁹) 还未进行过测算²⁵⁻²⁷。

最近的一项由 Coken 等开展的对现有耐药监测方法的分析, 作者警告目前使用的方法已经表现出在估计耐药的真正程度上的方法学的弊端, 特别是在高 TB-HIV 双重感染地区, 或者是私立医疗机构占主导的地区。他们建议加强实验室能力、改

进诊断技术、开展哨点监测, 通过投入和研究, 有助于更精确地估计耐药负担²⁸。在这里依然使用人们已经接受的“患病率”和“发病率”的名词。

按照上述 3 个因素的影响, 即过去、当今结核病管理、MDR-TB 传播, 世界可以划分为 4 个大的区域。

MDR-TB 高患病率和发病率的 国家

MDR-TB 高患病率和发病率的 国家面临着非常严峻的形势。大多数国家有共同的特征, 如先前的病人管理较差。许多国家, 病人管理现在仍是问题。表 2 中列出的相关因素没有很好地得到认识和处理¹⁷, 造成新病人中的高耐药发病率以及耐药问题恶化。较差的管理不仅限于新病例, 同样影响可疑的耐药病例, 因此造成了许多病人更广泛的耐药。总体来说, 这些国家也已经报告了 XDR-TB 病例, 这种情况已经在较长时间内一直存在并增长。而且, 在有许多 MDR-TB 和 XDR-TB 病例的国家, 很有可能 (就频率而言) 这些菌株有更强的适应性, 可以稳定下来并象敏感菌一样持续传播并产生疾病^{7,10-12,29}。我们可以断言在初始 MDR-TB 率大于 3% 的国家, 情况就是如此。然而, 还要考虑到所有病例的数量, 因为某些人口多、TB 高负担国家, 初始 MDR-TB 率可能小于 3%, 但是累

计有成千上万的 MDR-TB 病人。这是一个复杂的问题，已经引起许多有关数学模型的文章²⁵⁻²⁷。

显然，对于这些国家来说，解决 MDR-TB 问题的第一步是减少每年新发病例的数量，解决所有表 2 中列出的因素¹⁷。如果这个步骤处理得当，正如在其他一些国家已经完成的，下一步是通过良好的病例管理和治疗策略关注目前流行的 MDR-TB 病例。某些时候这些步骤也可以同时进行^{4,29}。然而不幸的是，当面对 MDR-TB 的挑战时，一些国家将太多的资源投入到管理现患的病例中，没有强调结核病防治规划。这样的策略不仅是昂贵的，也注定将是失败的。

MDR-TB 患病率较高但是发病率较低 或者下降的国家

如上所述，MDR-TB 患病率较高但是发病率较低或者下降的国家过去的病人管理较差，但是目前成功地实施良好的防治规划，适宜的处理表 2 中列出的因素¹⁸。因此，尽管现患病例和潜在的 XDR-TB 令人担忧，但这些国家没有面临逐渐增长的问题，对 MDR-TB 采取适当的管理措施会有显著的作用。正如最新的 WHO/Union 报告中所述，许多国家已经进入此组别^{7,10-12}。在这个阶段，在国家结核病防治规划活动中实施良好的国家 MDR-TB 病人管理措施非常重要^{4,30}。

MDR-TB 患病率和发病率均较低的国家

MDR-TB 患病率和发病率低的国家往往有良好的国家结核病防治规划，通常保持很好的规划工作，每年报告很少数量的 MDR-TB。其中许多国家从未报告过 XDR-TB，因为所有病人包括耐药病人都得到了充分的管理。许多国家进入此组别^{7,10-12}，前景非常好。这个组别应该关注维持（或改善）结核病防治规划工作，为其为数不多的 MDR-TB 病人提供足够的治疗。然而，正如某些对于未来结核病负担的数学分析模型中展示的一样²⁵⁻²⁷，即使在这些国家，未来仍有不确定性。在高 HIV 流行地区改变 I 类含 RMP 方案的后果、大规模合并抗病毒治疗的结果仍然是未知的^{24,31}。

MDR-TB 患病率低但发病率在增长的国家

尽管这种情况不太可能发生，但是 MDR-TB 患病率低但发病率呈增长的国家的确出现了。一些非常贫穷的国家（尤其是非洲）MDR-TB 患病率底可能是由于良好的 NTP 实施的历史，或者由于

20 年前 RMP 没有广泛应用。然而这些理论没有被证实²³。低 MDR-TB 率也可能与低估了 MDR-TB 有关²³。尽管情况看起来不十分严重，但 MDR-TB 发病率增长的可能性也令人担忧，因为可能反映当前结核病防治规划实施较差。在许多这样的地区，HIV/AIDS 流行可能进一步扩大此问题^{22,32}。此组别中为数不多的几个国家迫切需要加强结核病防治规划，并处理所有的表 2 中列出的与自己国家情况相关的因素¹⁷。

耐药危险因素

耐药危险因素可以分为 2 类：社区中有助于选择耐药的因子，详见表 2^{17,19,20,24} 以及促使某些病人对耐药菌株更加易感的特定条件^{20,33}。这些病人在病人发现策略中应优先考虑，后文中讨论。

如前所述，有许多因素对某些国家耐药结核病的流行起了关键作用¹⁷。所有因素中有些是与较差的结核病防治规划相关，或是因为 DOTS 策略没有实施，或是由于其他的重大缺陷。这里有必要重新提起 1993 年宣布结核病为全球性紧急的公共卫生问题，WHO 倡导 DOTS 策略³⁴。此前，全球只有很少的国家实施了与 DOTS 相符合的国家结核病策略^{16,35}。甚至在 10 年前，在认识到 MDR-TB 的流行之前，DOTS 仅覆盖了少于一半的全球人口³⁶。可以推测，直到 10 年前几乎所有的 TB 病人至少满足表 2 中列出的某些条件，这就是我们今天面对的流行开始成型的时候。这种情况可以产生 MDR-TB 病例，并随后引发后来几年的传播。其他重要危险因素包括药品供应和质量、病人可能没有服用足够量的药物、以及其他诸如私利机构的影响、社区医疗中心或医院感染控制不足、高毒力 MDR-TB 菌株流行等因素^{17,19,20,23}。耐药以及 MDR-TB 的许多其他危险因素在许多文献中有报道：既往接受过治疗^{37,38}、不规则的治疗³⁸、女性、非永久居民³⁹、城市移民⁴⁰、城市居民⁴⁰、经常旅行者³⁹、年轻人^{39,40}、家中缺少污水系统、酗酒并吸烟³⁸、肺空洞等³⁸。以前接受治疗的疗程、以前接受过二线抗结核治疗的药物数目、以及女性同样被认为是 XDR-TB 的危险因素⁴¹。

所有表 2 中列出的因素中，最难解决的问题可能是治疗强化期缺少全程督导⁴²、高 MDR-TB 负担国家私利机构的影响⁴³、中低收入国家缺乏足够的感染控制措施^{8,21}。此外，引起全世界大部分地区 MDR-TB 传播的菌株、以及他们潜在的适宜度尚不清楚⁴⁴⁻⁴⁶。同样，控制和评价 HIV 感染的影

响也很难^{8,21}。至于其他变量,多数国家,包括 MDR-TB 高负担国家已经获得了显著的进展。

MDR-TB 可疑者的鉴别:病人发现

很明显,并非所有 TB 病人具有同样的携带耐药或耐多药菌株的风险,而且仅有非常富裕的国家能够负担对所有新病人进行药敏试验。因此,为了各个国家能够更好地利用药敏试验和其他可获得的资源,鉴别具有最高耐药风险的人群变得很有必要。应该选择最符合成本效益的干预措施,因为所有 MDR-TB 的工作,从药敏试验诊断到治疗,都是非常昂贵的。

依据耐药和 MDR-TB 的风险^{20,33},病人可以分为 3 大类(表 3):

表 3 病人发现应重点关注的耐药以及 MDR-TB 危险人群

耐药和 MDR-TB 最高危人群
WHO II 类治疗方案失败和慢性病人
耐药和 MDR-TB 高危人群
MDR-TB 接触者且发展为活动性 TB
WHO I 类方案 (2HRZE/4HR) ^a 治疗失败
耐药和 MDR-TB 中度危险人群
私立机构抗结核治疗失败
WHO I 类治疗方案 2 月或 3 月末仍涂阳病人
复发和丢失后返回
暴露于 MDR-TB 爆发或高 MDR-TB 流行地区
MDR-TB 高流行地区居民
使用过质量差或质量不确定的抗结核药物治疗
在执行质量差 NTP 中接受治疗,特别是最近或经常药物短缺
合并与吸收差或腹泻相关的疾病
某些地区 HIV 感染

a) 字母前的数字表示治疗时间的月数

MDR-TB=耐多药结核病; WHO=世界卫生组织; H=异烟肼; R=利福平; Z=吡嗪酰胺; E=乙胺丁醇; S=链霉素; NTP=国家结核病防治规划; HIV=人类免疫缺陷病毒

1. 从细菌学角度很可能携带 MDR-TB 菌株的病人,事实上这些病人通常携带。这些病人被归为 WHO II 类治疗失败病人 (2HRZES/1HRZE/5H₃R₃E₃)。2 次含 RMP 方案治疗失败的病人 (I 类和 II 类),后者包括 RMP 使用至少 8 个月,很有可能是 MDR-TB 病人,在 85% 的病例中情况如此^{18,33,47}。这组病人是 MDR-TB 的最高危人群,是药敏试验的主要优先对象。鉴于这些病人 MDR-TB 的危险性很高,所以在不能进行药敏试验但 DOTS 质量很高的国家和地区,在某些特殊情况下

对这些病人可以开始二线药物治疗。

2. 从细菌学角度病人可能携带 MDR-TB,但是各国家 MDR-TB 率不同。这组包含 2 种情况:(1) MDR-TB 病人的密切接触者,且发展为结核病人。尽管理论上讲这些病人应该感染与线索病例同样的 MDR-TB 菌株,但事实上他们也可能感染不同的菌株(在接触线索病例之前或之后),或者是感染线索病例成为耐药之前的相同菌株。这或许可以解释一些研究如何阐述报道中 MDR-TB 率为 65%~85% 这个问题的^{33,48-52}。这类人群的危险性如此之高,所以在等待 DST 结果的同时,为病人采取同线索病例相同的方案治疗可是接受的,当然之后可能需要依据药敏结果对方案进行修改;(2) WHO 分类 I 类方案治疗失败病人。这组病人中 MDR-TB 率也不可忽视。比例与很多因素相关,包括继续期是否使用了 RMP (2HRZE/4HR 或 2HRZE/6HE)、初始 INH 耐药率、MDR-TB 初始耐药率、治疗监测是否合适等。因此,尽管某些国家这组病人 MDR-TB 率很低⁵³⁻⁵⁵,而在其他国家则可能超过 80%⁵⁶⁻⁵⁹。以下的情况则更加复杂:MDR-TB 率低的国家,不适宜开始就使用二线药物方案治疗,但是在 MDR-TB 率高的国家,这一建议则是合理的。因此,不仅要优先对这些病人进行药敏试验结果以证实潜在 MDR-TB,还要进行定期监测,以获得这群病人有代表性的 MDR-TB 数据。这将有助于这组病人的治疗干预措施。

3. MDR-TB 率通常不高的病人组别。这组病人认为是 MDR-TB 中度危险,包括以下几类:(1) 在私立机构抗结核治疗失败。这些机构治疗方案明显不同,督导通常也是不充分的^{60,61}。如果治疗中使用了 INH 和 RMP,MDR-TB 的几率明显升高。(2) 在初始治疗方案 2 个月或 3 个月末仍然涂阳的病人。涉及此类病人所有的研究发现这类病人都有较高的 MDR-TB 风险^{59,62},但是 MDR-TB 率变化很大,这取决于多种因素,主要是初始 MDR-TB 率。因此,如果可以获得足够的资源,一个全面的策略应该包含培养和药敏(通常应该低于初始队列的 10%)。(3) 复发和中断后返回^{54,56,67}。从细菌学角度,这些病人应该是敏感的,理论上静止的细菌在治疗期间是不增殖的。这种假设在 20~30 年前可能是对的,那时社区中的大部分病例对大部分抗结核药物是敏感的。今天,由于许多国家 INH 初始耐药大幅增长,大部分的失败源于初始耐 INH 的病例在治疗继续期选择成为 RMP 耐药(即 RMP 单药治疗)¹⁷。这些病人被认为是治愈,因为

在 RMP 耐药选择时涂片可能已经阴转；这种情况下，疑似复发的病例实际是失败病例。某些情况使得这种情形的可能性更大，如不规则地使用药物、有依从性较差的历史或有早期复发史。这些复治病人中不同国家 MDR-TB 率范围从 0.4% 到 4% 不等，明显高于初始 MDR-TB 率，但是比失败病人低得多⁵³⁻⁵⁹。(4) 暴露于报告 MDR-TB 爆发或 MDR-TB 高流行的场所。这些可能包括在救助所、监狱的病人，或者是门诊、实验室和医院的医务工作者等⁶³⁻⁶⁵。这种情形在高 MDR-TB 流行、并已经有报道院内爆发的地区非常重要。(5) MDR-TB 高流行地区的居民。应记住在某些国家如阿塞拜疆或摩尔多瓦，发病病人中 MDR-TB 比例甚至高于某些国家如马拉维或尼加拉瓜失败病人中的比例^{7,16,53}。(6) 使用质量差或质量未知的药物治疗的历史³³。尽管没有详细数据，但是因为此因素引起的 MDR-TB 比例应该很高。众所周知在许多国家应用质量差的药物。所有抗结核药物应符合 WHO 质量保证标准。(7) 在质量较差结核病防治规划中的治疗，尤其是那些最近或经常有药品短缺的情况³³。(8) 与吸收不良或腹泻相关的合并症。吸收不良可能造成较低的血药浓度，这种情况主要发生在使用 RMP 治疗的 HIV 阳性病人中^{66,67}。(9) 某些地区 HIV 感染。WHO/Union 全球耐药监测报告和其他文章没有发现 HIV 是耐药的危险因素^{7,12}。Suchindran 等的研究没有证实全部 MDR-TB (以及获得性耐药) 和 HIV 之间的关联，但是他们的研究结果显示 HIV 感染与原发 MDR-TB 有关³¹。另外，在 HIV 病人中 MDR-TB 和 XDR-TB 的爆发已有大量报道^{21-22,68-69}。团体爆发、不足的公共卫生规划以及复杂的临床管理可能促使 MDR-TB 和 HIV 流行的聚集⁷⁰。需要在全世界各区域进一步开展设计良好的研究，以便明确 HIV 感染和 MDR-TB 之间的关系。

基于 MDR-TB 不同风险水平，并考虑潜在的 MDR-TB 负担和每个国家可利用的资源，可以按照以下 4 种情况决定培养、药敏指征以及引入 MDR-TB 规划。

1. 非常贫穷的国家，没有能力开展药敏试验，但是有良好的 DOTS 规划。除了在国家级进行药敏试验，这些国家可以开始 MDR-TB 规划，对 WHO II 类方案治疗失败的病人提供标准二线药物治疗³³。这种选择是个特例，因为所有国家应该至少有国家级实验室能够开展对 RMP 和 INH 药敏试验；在某些国家这也只是一个暂时的选择。

DOTS 质量不好的国家不适用于此情况。

2. 具有高 MDR-TB 的中低收入国家。这些国家至少应该对 3 类 MDR-TB 高危人群进行药敏试验：II 类方案治疗失败者、MDR-TB 密切接触且已经发展为结核病的病例、以及 I 类治疗失败者。这是所有希望建立 MDR-TB 治疗规划的国家的最低要求。

3. 中等收入、MDR-TB 负担并不太高的国家。这些国家应该对表 3 种列出的 12 类高危人群常规开展药敏试验。这对于所有想建立 MDR-TB 治疗规划的国家都是理想的选择。

4. 高收入、低等至中等 MDR-TB 负担的国家。这些国家可以决定对所有初始 MDR-TB 病人进行药敏试验，尽管这种建议尚有争议。这种策略可以实现早期诊断 MDR-TB，有助于管理这些病人，但在许多国家这可能不符合成本效益。

结 论

希望本文更新的这些知识对于理解当前全世界不同国家的 MDR-TB 形势有所帮助，并有助于改进控制措施。必须牢记管理 MDR-TB 的最好的方式是通过实施良好的结核病防治规划来预防 MDR-TB 的产生，并且有效解决所有涉及的危险因素。当这些目标都达到后，有效地病人发现和适宜的管理将有助于控制流行。在控制流行中，认识到全球不同区域间 MDR-TB 率的差别、鉴别 MDR-TB 的可疑者是最重要的。

(夏辉 译 刘宇红 审校)

(本文编辑：范永德)

References

- 1 Lehmann J. Twenty years afterward. Historical notes on the discovery of the anti-tuberculosis effect of para-aminosalicylic acid (PAS) and the first clinical trials (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 953-956.
- 2 British Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948; 2: 769-783.
- 3 Long ER, Ferebee SH. A controlled investigation of streptomycin treatment in pulmonary tuberculosis. *Public Health Rep* 1950; 65: 1421-1451.
- 4 Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:829-837.
- 5 American Thoracic Society. Treatment of drug-resistant tuberculosis. A statement by the Committee on Therapy. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 125-127.
- 6 Maggi N, Pasqualucci CR, Ballotta R, Sensi P. Rifampicin: a new orally active rifamycin. *Chemotherapia* 1966; 11: 285-292.
- 7 World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Re-

- port no. 4. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland; WHO, 2008; pp 1–120.
- 8 World Health Organization. The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008. WHO/HTM/STB/2007.2007.387. Geneva, Switzerland; WHO, 2007; pp 1–51.
 - 9 Caminero JA. Extensively drug-resistant tuberculosis: is its definition correct? (Correspondence). *Eur Respir J* 2008; 32:1413–1415.
 - 10 World Health Organization. Tuberculosis; the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug-resistance surveillance. *WHO Wkly Epidem Rec* 1996; 71; 281–288.
 - 11 World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Report no. 2-p prevalence and trends. WHO/CDC/TB/2000.278; Geneva, Switzerland; WHO, 2000; pp 1–253.
 - 12 World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Report no. 3. WHO/CDS/TB/2004.343. Geneva, Switzerland; WHO, 2004; pp 1–129.
 - 13 Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an update analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; 373; 1861–1873.
 - 14 Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194; 479–485.
 - 15 Aguillar R, Garay J, Villatoro M, et al. Results of a national study on anti-mycobacterial drug resistance in El Salvador. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9; 514–520.
 - 16 Chacón L, Láinez M, Rosales E, Mercado M, Caminero JA. Evolution in the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs in Nicaragua. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13; 62–67.
 - 17 Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12; 869–877.
 - 18 Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and costeffectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients; a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359; 1980–1989.
 - 19 Dye C. Doomsday postponed? Preventing and reversing epidemics of drug-resistant tuberculosis (Perspectives). *Nature Rev* 2009; 7; 81–87.
 - 20 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland; WHO, 2008; pp 1–247.
 - 21 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368;1575–1580.
 - 22 Mac-Arthur A Jr, Gloyd S, Perdigão P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5; 894–902.
 - 23 Ben Amor Y, Nemser B, Singh A, Sankin A, Schluger N. Underreported threat of multidrug-resistant tuberculosis in Africa. *Emerg Infect Dis* 2008; 14; 1345–1352.
 - 24 Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13; 1456–1466.
 - 25 Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. *Science* 2002; 295; 2042–2046.
 - 26 Cohen T, Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant *M. tuberculosis* of heterogenous fitness. *Nature Medicine* 2004;10; 1117–1121.
 - 27 Blower SM, Chou T. Modeling the emergence of the 'hot zones': tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Medicine* 2004; 10; 1111–1116.
 - 28 Cohen T, Coljin C, Wright A, Zignol M, Pym A, Murray M. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177; 1302–1306.
 - 29 Almeida D, Rodrigues C, Udawadia ZF, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis in urban and rural India and implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2003; 36; e152–e154.
 - 30 Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25; 928–936.
 - 31 Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One* 2009; 4; e5561.
 - 32 Swaminathan S, Paramasivan CN, Ponnuraja C, Iliayas S, Rajasekaran S, Narayanan PR. Anti-tuberculosis drug resistance in patients with HIV and tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9; 896–900.
 - 33 World Health Organization. Guidelines of the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland; WHO, 2006; pp 1–174.
 - 34 World Health Organization. Framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179. Geneva, Switzerland; WHO, 1994; pp 1–7.
 - 35 Marrero A, Caminero JA, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962–1997. *Thorax* 2000; 55; 39–45.
 - 36 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2002. WHO/CDS/TB/2002.295. Geneva, Switzerland; WHO, 2002; pp 1–227.
 - 37 Lomtadze N, Aspindzlashvili R, Janjgava M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia; a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13; 68–73.
 - 38 Barroso EC, Salani Mota RM, Oliveira Santos RO, Oliveira Sousa AL, Brasileiro Barroso J, Nobre Rodrigues JL. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. *J Pneumol* 2003; 29; 89–97.
 - 39 Law WS, Yew WW, Chiu Leung C, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12; 1065–1070.
 - 40 Shen X, De Riemer K, Yuan ZA, et al. Drug-resistant tuberculosis in Shanghai, China, 2000–2006: prevalence, trends and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13; 253–259.
 - 41 Jeon CY, Hwang SH, Min JH, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea; risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis* 2008; 46; 42–49.
 - 42 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva, Switzerland; WHO, 2008; pp 1–294.
 - 43 World Health Organization. Public-private mix for DOTS. Practical tools to help implementation. WHO/CDS/TB/2003.325. Geneva, Switzerland; WHO, 2003; pp 1–44.
 - 44 Gagneux S, Burgos MV, DeRiemer K, et al. Impact of bacterial genetics on the transmission of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens* 2006; 2 (6)–e61; 1–8.
 - 45 Gagneux S, Davis Long C, Small PM, Van T, Schoolnik GK, Bohannan BJM. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2006; 312; 1944–1946.

- 46 Burgos M, DeRiemer K, Small PM, Hopewell PC, Daley CL. Effect of drug resistance on the generation of secondary cases of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2003; 188: 1878–1885.
- 47 Heldal E, Arnadottir T, Cruz JR, Tardencilla A, Chacon L. Low failure rate in standardised retreatment of tuberculosis in Nicaragua: patient category, drug resistance and survival of 'chronic' patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 129–136.
- 48 Kritski AL, Ozorio Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 331–335.
- 49 Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 321–328.
- 50 Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 695–699.
- 51 Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling P B, Donald P R. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109: 765–771.
- 52 Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapaq R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S501–S509.
- 53 Harries AD, Nyirenda TE, Kemp JR, Squire BS, Godfrey-Faussett P, Salaniponi FML. Management and outcome of tuberculosis patients who fail treatment under routine programme conditions in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1040–1044.
- 54 Trébuçq A, Anagonou S, Gninafon M, Lambregts K, Boulahbal F. Prevalence of primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs in Benin after 12 years of short-course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 466–470.
- 55 Tuberculosis Research Centre Chennai, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 40–45.
- 56 Quy HTW, Lan NTN, Borgdorff MW, et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis; is the standard re-treatment regimen adequate? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 631–636.
- 57 Yoshiyama T, Yanai H, Rhiengtong D, et al. Development of acquired drug resistance in recurrent tuberculosis patients with various previous treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 31–38.
- 58 Saravia JC, Appleton SC, Rich ML, Sarria M, Bayona J, Becerra MC. Retreatment strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 421–429.
- 59 Chavez Pachas AM, Blank R, Smith Fawzi MC, Bayona J, Becerra MC, Mitnick CD. Identifying early treatment failure on Category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 52–58.
- 60 Uplekar M, Juvekar S, Morankar S, Rangan S, Nunn P. Tuberculosis patients and practitioners in private clinics in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 324–329.
- 61 Ollé-Goig JE, Cullity JE, Vargas R. A survey of prescribing patterns for tuberculosis treatment amongst doctors in a Bolivian city. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 74–78.
- 62 Wilkinson D, Bechan S, Connolly C, Standing E, Short GM. Should we take a history of prior treatment, and check sputum status at 2-3 months when treating patients for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 52–55.
- 63 Conover C, Ridzon R, Valway S, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a methadone treatment program. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 59–64.
- 64 Valway SE, Richards SB, Kovacovich J, Greifinger RB, Crawford JT, Dooley SW. Outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 113–122.
- 65 Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191–196.
- 66 Gurumurthy P, Ramachandran G, Kumar AKH, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 280–283.
- 67 Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S. Risk factors for rifampin-monoresistant tuberculosis. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 468–472.
- 68 Gordin FM, Nelson ET, Matts JP, et al. The impact of human immunodeficiency virus infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1478–1483.
- 69 Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur Respir J* 2003; 22: 833–837.
- 70 Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis—the perfect storm. *J Infect Dis* 2007; 196 (Suppl 1): S86–S107.

科技发展动态系列
耐药结核病 江振源编辑
本系列中的第 5 篇

耐多药结核病治疗的临床试验设计的方法学问题：机遇和挑战

Methodological issues in the design of clinical trials for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities

C. Lienhardt,* G. Davies†

* Stop TB Partnership & Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland; † School of Clinical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK

摘要

目前全世界耐多药结核病 (MDR-TB) 的负担正在日益加重, 严重阻碍全球结核病控制工作的进度。MDR-TB 的治疗是一项复杂的、长期的、昂贵的工作, 并且需要合适的临床和实验室基础设施。大多数 MDR-TB 患者仍然不能得到正确的诊断服务或有质量保证的二线药, 从而导致高发病率和高病死率。使用降低毒性的药物进行更加有效的 MDR-TB 治疗能够安全给予联合感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的患者, 这是一项亟待研究的重点, 能够节省整个卫生系统的费用。在这种情况下, 了解如何以最佳方式设计和开展能够改进 MDR-TB 治疗的随机对照试验是一项新的紧迫任务, 可以确定现存药物和新药物的最佳组合, 从而

应用于有效和安全的治疗方案中, 特别是疗程短的方案, 那样对患者来说更容易接受并且能够安全地与抗病毒治疗联合。在本文中, 出于上述目标, 我们着重强调设计和实施 II 期和 III 期试验的方法学问题。我们建议合理选择合适的设计和结果测量工具, 与新诊断技术联合使用, 能够解决很多方法学和逻辑问题。这些改进是治疗 MDR-TB 患者, 也许最终是药物敏感性结核病患者历史性改进的关键。由于合并感染 HIV, 在耐药患者中开展临床试验比治疗药物敏感性结核病的试验能通过一种更快更廉价的通道获得批准。

关键词: 耐多药结核病; 临床试验; 药物研发; 试验设计; 方法学

尽管 DOTS 策略取得一定成绩, 耐多药结核病 (MDR-TB) 的出现对全球结核病 (TB) 控制构成了严重威胁¹⁻²。世界卫生组织 (WHO) 估计, 全球每年有超过 50 万的 MDR-TB 病例, 其中

15 万例死亡³。目前全世界每个地区都报告有广泛耐药结核病 (XDR-TB) 病例, 占 MDR-TB 种群的 25%⁴。

MDR-TB 的治疗是一项长期的、花费多的工

作，并且需要合适的临床和实验室基础设施。虽然专家们在基本原则上一致，但是在 MDR-TB 患者最适宜的治疗方案上还未达成共识⁵。与有循证基础的药物敏感性结核病 (DS-TB) 短期化疗相比⁶，MDR-TB 治疗的建议是由观察性研究和个人经验中总结出来的专家看法。因此，治疗方案大不相同⁷。此外，多数二线药都很昂贵，毒性未知，而且关于药物交互作用的研究很少。因此经常出现中断治疗，给个人和整个社会带来严重后果⁸。

WHO 推荐 MDR-TB 治疗应基于患者菌株的药物敏感试验 (DST) 结果和/或用药史⁹，应当至少包括 4 种有确定效果的药物，并且包括 1 种注射药物使用 ≥ 6 个月。在培养阴转后每周 6 d 直接面视治疗，一直持续 18 个月。根据当地卫生系统环境，建议使用 2 种截然不同的方法：(1) 对每个患者进行 DST，个体治疗，或 (2) 标准化治疗，以人群抗结核药耐药监测确定的当地耐药谱为基础。

MDR-TB 患者的治疗结果不尽人意。在最近的 1 个 meta 分析中，总治疗成功率（治愈或完成治疗的患者所占比例）仅为 62%（95% 可信区间 [CI] 58~67）¹⁰，在个体（64%，95% CI 59~68）和标准化治疗方案（54%，95% CI 43~68）的研究中，治疗成功率相差 10%，无统计学意义。在另外一个 meta 分析中，62%（95% CI 57~67）患者成功治疗，13%（95% CI 9~17）的患者丢失，11%（95% CI 9~13）死亡，2%（95% CI 1~4）迁出¹¹。合并感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的患者的报告病死率特别高¹²⁻¹³。

大多数 MDR-TB 患者仍然不能得到正确的诊断服务或有质量保证的二线药物，从而导致高发病率和病死率。MDR-TB 治疗失败和合并感染 HIV 会增加患 XDR-TB 的风险¹²，因此控制 MDR-TB 和 HIV 流行引起极大关注¹⁴。由于上述原因，使用降低毒性的药物进行更加有效的 MDR-TB 治疗逐渐被认为是一个紧迫的研究重点¹⁵，能够节省整个卫生系统的费用。

为什么需要 MDR-TB 临床试验？

除了临床试验¹⁶，有关于用现存的二线药治疗异烟肼 (INH) 耐药的资料，早于 1969 年利福平 (RMP) 问世，但是几乎没有相关的随机对照数据。现代 MDR-TB 联合治疗方案治疗结果的非随机证据在缓慢积累，足以突出缺乏随机对照试验 (RCTs)。然而，目前对这些观测数据的分析仅限

于治疗方案中所有药物的数量，对药物成分所起作用的系统亚组分析从技术上证明非常困难，并且容易产生偏差¹⁷⁻¹⁸。如果要改进 MDR-TB 治疗方案，随机检验其成分是唯一可靠的方法。

在形成现代 DS-TB 治疗方案的过程中，简单地增加越来越多的有效药物，在 MDR-TB 治疗方案中一些目前使用的药物将被消除或替代。新型抗结核药物将会很快问世。改进 MDR-TB 治疗的紧迫任务使美国食品药品监督管理局 (FDA) 建议这些药物可根据此指标获得临时许可-与给之前接受过治疗的患者使用的新 HIV 药物相似。因此几个制药公司选择将其临床研发项目集中在 MDR-TB 方面，因为他们相信相对于较弱的治疗方案，很容易显示出新方案的效果（见下述 III 期临床试验部分）。

在所有这些因素的影响下，了解如何最佳设计和实施 MDR-TB 随机对照试验 (RCTs) 是新的紧迫任务¹⁹⁻²⁰。

MDR-TB 试验的挑战

MDR-TB 治疗的总体目标是确定现存的药物和新药物的最佳组合，从而应用于安全和有效治疗方案中，特别是疗程短的方案，那样对患者来说更容易接受并且能够安全地与抗病毒治疗 (ART) 联合。出于上述目标，我们着重强调设计和实施 II 期和 III 期试验的方法学问题。

干预措施的选择

衡量改进的 MDR-TB 治疗方案的 3 个主要因素是总疗效、药物数量和疗程。实际上，通过增加新药物证实现有治疗方案的改进疗效是第一步，随后简化策略将随之而定。目前这一工作能通过试验设计成为可能，试验设计基于使背景方案个体化，并且准许对安全性和效果进行严格评价的优越性²¹。根据这个设计，患者被随机分组，根据患者治疗史和 DST 结果给予“最佳背景治疗 (OBT)”和新药，或 OBT 和安慰剂。在反映患者特征的差异（如之前用药、耐药谱或疾病进程）时，随机分组避免产生偏差。如果想得到合理的真实的效果，相比对照非劣性试验这种方法通常需要较小的样本量。

然后，如果在 24 个月的疗程中显示出更好的效果，使用更短或更简化方案的非劣性试验就是可行的。简化包括从方案中去掉或替代一种或几种药物，确定了强化期和继续期的最短时间和药物组成（如注射治疗的时间）和/或‘去激化’（即由强化

期到继续期的过渡) 是应该标准化还是根据培养结果的敏感谱确定。

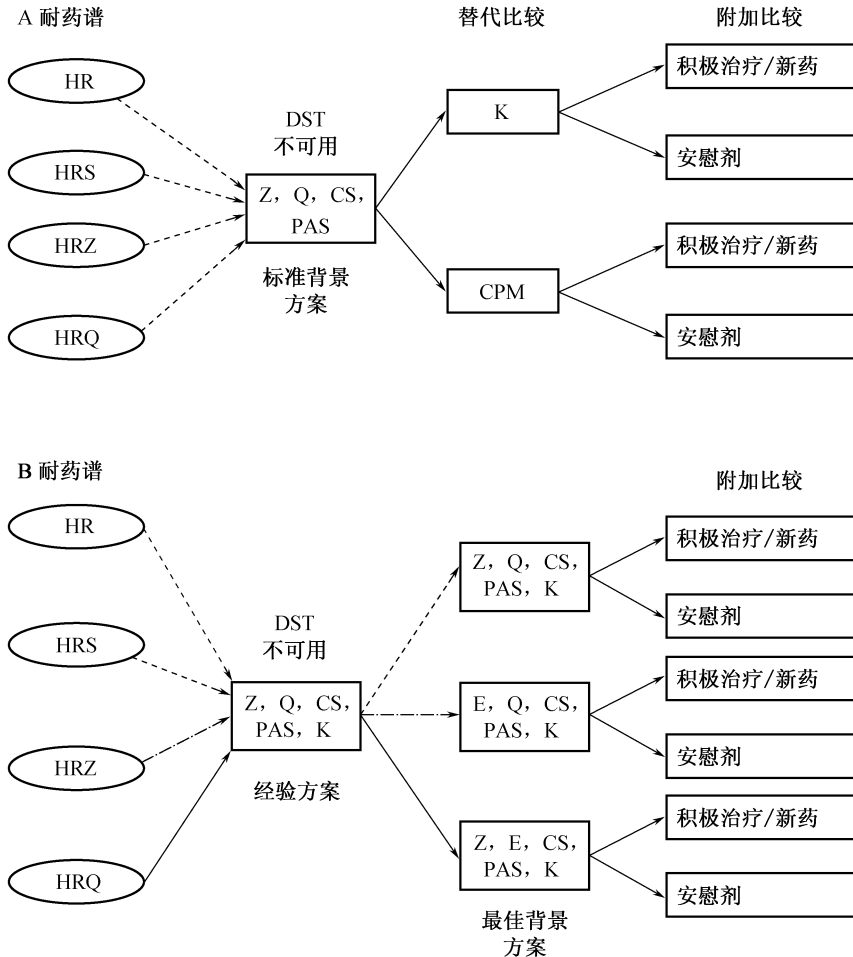
标准化方案与个体方案

这些干预措施能否应用于个体或标准化治疗方案取决于当地条件和实际操作情况。而选择有重要的方法学意义。

MDR-TB 治疗方案中药物成分的活性与一线药(如吡嗪酰胺, 乙胺丁醇) 和对药效“弱”的药显示出活性的(如喹诺酮类药物和注射剂), 最早用于预防进一步耐药出现的二线药差别很大。即使 DST 完全可靠, 并且所有患者都服用他们完全敏感的药物, 与 DS-TB 相比, 药效差别将导致治疗反应更加多样化。

标准化治疗方案适用于耐药谱相似且二线药使

用有限的情况。由于这个策略在检验和监控方面要求较低, 易于临床管理并且对实验室依赖较少。然而, 少于 6 种药物且与目标人群敏感谱匹配不佳的标准化方案效果较差, 一些患者可能接受无效治疗。另外, 反应的可变性将最大化, 可能会减弱试验的效果。利用当地耐药谱的信息, 包含足够药物的标准化方案确保对所有参与者可能有效药物的最小覆盖, 而不考虑个体 DST 结果(图 1A)。形成这样一个方案需要预先获得 DST 结果, 并需要仔细考虑, 可能不符合当地照护标准。此外, 如果在试验过程中获得 DST 结果, 在一些试验对象中必然会出现继续坚持明显较差的治疗这一伦理学缺陷。因此使用未更改的标准化方案将很难维护和实施。



A. 基于标准方案的新药试验, 也包括一种注射剂析因比较和一种新药的安慰剂对照比较。

B. 基于在经验治疗后进行个体方案的新药试验, 可能包括根据对方案中重要成分耐药情况进行分层随机抽样。

H=异烟肼; R=利福平; S=链霉素; Z=吡嗪酰胺; Q=喹诺酮; DST=药物敏感性实验; CS=环丝氨酸;

PAS=对氨基水杨酸; K=卡那霉素; CPM=卷曲霉素; E=乙胺丁醇。

图 1 MDR-TB 试验设计示意图

个体化方案的优点是确保每个参与者得到最佳治疗，并且使仍然存在的反应差别最小化。给每个对象分配 OBT 方案，随机接受添加新药的安慰剂-对照治疗或更换现有治疗方案的成分（如，不同的注射剂或喹诺酮类药物，图 1B）。基于此概念的试验已经证实对之前接受过治疗的患者引入新 HIV 药物是成功的方法²²。然而，这一策略会增加实验室的工作量，需要得到所有的二线药和熟练的医学支持。另外，获得 DST 结果延迟使直接实施这一策略有困难，因为一旦确诊 MDR-TB，医生希望开出临时的凭经验选择的方案或标准化方案。这将导致活跃的导入期，在最终随机选择前增加反应的多样性。

因此在实际操作中，在很多情况下可能是 2 种方法混合使用，在个体化方案前使用一段时期的标准化经验治疗，直到得到一线和二线药物 DST 结果。

研究对象

在任意一个中心召集足够数量的试验队列是非常困难的，由于在大多数中心 MDR-TB 患病率偏低，而且有效确诊在实施上也存在困难。因此通常需要多中心试验，同时也能表示出全世界不同研究对象的差别（如不同的耐药谱，之前药物史，疾病严重程度/病程以及 HIV 双重感染）。这种多样性可能在不同中心之间和中心内部出现，如果不解决，将会影响试验的有效性和适用性。使用地区和方案分层的个体化方法可能不易受此问题影响，由于其适用性更有保证。

报告的原发 MDR-TB 发病率通常较低（2.7%，范围 1~9.9）。这些未经选择的患者的治疗反应可能更加相似，但在研究对象纳入率方面有局限性，需要很多中心。相反，之前接受治疗的人群 MDR-TB 率较高（平均 18.5%，范围 6.3~39.9）²。这些“慢性”患者将加强纳入工作，但是期望疾病严重程度、敏感谱和反应差别更强，可能会削减试验的功效和平衡性。在一些中心由于外科干预撤出和删除也可能成为问题。

MDR-TB 临床可疑者必须经微生物学确诊。及时和准确地确诊 MDR-TB 患者和随后进行 DSTs 是至关重要的，并且高度依赖基础设施。传统上发现 INH 和 RMP 耐药依赖延迟 2 个月的固体培养。最近研发的液体培养和核酸扩增法在 2 周内确定耐药，能够早期召回患者并将符合条件的患者随机分组。尽管少数患者不能确诊 MDR-TB，

也不可能引起意向性治疗分析的问题。然而，对于多种二线药物 DST 结果的解释非常复杂和有争议²⁶，会持续数周时间，妨碍最终随机分配到个体化治疗方案。这种特定检验（如 PZA 的 DST）的不可靠性意味着解释 DST 结果时必须考虑患者的治疗史，可能不是分层的可靠标准。

终点的选择

II 期试验

痰培养阴转 在 II 期试验中使用早期微生物学终点是基于治疗结果的替代。替代终点应满足 3 个标准：（1）与确定的临床终点有关联；（2）再现性；（3）临床/生物学可信性²⁷。一个完美的替代物应在确定的终点获得治疗效果，但是实际上保持其有效性的同时，多数都达不到这个标准。DS-TB 的临床发病很大程度上依赖于 2 个月末培养阴转，Mitchison²⁸ 根据与在一系列英国医学研究委员会 (BMRC) 试验中复发有关联的观察试验提出的。然而，最近重新分析这些数据显示，作为替代物，3 个月末培养结果胜过 2 个月末，但是都有缺点，并存在地理差异²⁹。因此，不清楚这个分析对 MDR-TB 试验的概括程度。此外，确定 MDR-TB 培养阴转更加困难，通常发生逆转。因此在到达终点时需要有一组持续一定时间的阴性培养，类似于 HIV 患者丧失病毒学应答的时间。在 MDR-TB 研究中，与 DS-TB 比较，培养阴转的中位数区间可能较长，通常超过 2 个月²²。最近的一篇综述³¹，培养阴转的中位数是 2 个月，阴转率范围从 47%~100%。表明在 MDR-TB 中，时间点可能既不是最佳的也没有临床意义。尽管在本研究中培养阴转是复发的高阴性预测值，在 MDR-TB 试验中培养阴转作为替代物的作用和最佳时间仍需进一步评价。

痰培养阴转时间 为了避免武断地按优先顺序得出 1 个单独的时间点评估培养阴转，生存技术逐渐被推荐用于 TB 试验中。最近关于包含喹诺酮类药物方案治疗 DS-TB 的研究中包含这种方法，尽管它仅在 1 个研究中是主要终点^{32,35}。

到目前为止，几乎没有关于 MDR-TB 中痰培养阴转时间（定义为从治疗开始到第 1 次出现一连串阴性痰培养的时间）的研究。拉脱维亚一个研究中，痰培养阴转时间的中位数为 83 d³⁶。在阴转的 129 名患者中，只有 39% 在 2 个月末阴转，70% 在 6 个月末培养阴性，早期培养阴转与治疗成功有相关性。

确定所有培养阴性的时间对突出 1 个检验方案

在快速病灶灭菌方面的优越性具有很高的价值。另外,生存技术能够独立地更准确获得痰灭菌的基础率,而不依赖所选择的时间点,这样促进了不同研究之间的间接比较,甚至不同疗程的 DS-和 MDR-TB 方案之间的比较。应用于培养阴转上,期望生存技术足够有力,开展 II 期试验,为 III 期试验提供信息。然而,需要进一步研究,证实痰培养阴转时间作为非复发治愈的指标。

连续痰菌群计数 这种新方法是超过 14 年早期杀菌活性研究的想法延伸,该想法最早被 Brindle 等人研究³⁷。用于治疗肺结核的包含氧氟沙星的短程方案 (OFLOTUB) II 期试验通过在整个强化期每周重复定量培养,得出活菌计数的衰减率³²。使用杆菌根除 2 阶段混合效果模型³⁸,能够获得包含不同喹诺酮类药物的联合方案活性的灵敏性比较,与体外抗分枝杆菌活性一致。这种方法可能是 DS-TB II 期试验研究最有效的方法,保证在人群研究中有效筛查药物联合。最近 MDR-TB 研究中早期迹象表明在这种情况下使用这种方法也是可能的,但是方法仍需进一步评价³⁹。

原则上确定灭菌活性 (能预测长期治疗结果) 的新型、可能非细菌性的生物标志物能在很大程度上简化和推进新药研发的进程,特别是 MDR-TB 药物⁴⁰,但是目前通过与细菌学方法比较,没有获得任何验证水平。

III 期试验

MDR-TB III 期试验一个察觉到的优点是较方案的缺点转化为更小的样本量,与现存一线药的历史试验类似。然而,这一点是否真实取决于选择的终点和如何分析。

单独的终点 目前推荐的 MDR-TB 试验主要终点取决于表现出临床和微生物学治愈。临床治愈定义为基线时出现的结核病临床症状和体征完全消退,无任何新的临床症状和体征³¹。微生物学治愈的定义可能有多种,但是有长期的连续的阴性培养结果。WHO 指南建议⁹见表 1。这些建议是为 MDR-TB 规划下回顾性分析设置的。这些一致同意的终点能够比较试验间以及与以规划为基础的观察性和监测研究进行比较⁴¹。然而,这种方法的缺点是治愈是一个临时的终点,在试验晚期才能达到,并且不适合在一个固定疗程中生存或中期分析。

相反,在治疗过程中失败 (和/或死于结核病) 是不适当方案的最早指标之一,因此逻辑上先于治

愈或复发出现。因此,一个比现有方案更成功地预防失败的方案不会在后来表现出偏低的治愈率和更高的复发率。失败还可进行时间变数分析,特别在疗程和随访时间存在差别的情况下,而且不太可能被很高的再感染率影响。

表 1 MDR-TB 治疗结果分类^{a)}

治愈	第 IV 类病人按照规划要求完成治疗,在治疗最后的 12 个月内相隔至少 30 d 有至少 5 个连续的培养阴性痰标本。如果在此时期只有一个阳性培养结果,并且没有恶化的相关临床证据,如果在此阳性培养之后相隔至少 30 d 有至少 3 个连续的阴性培养结果,也认为患者被治愈。
完成治疗	第 IV 类病人按照规划要求完成治疗,但是由于缺少细菌学结果 (即在治疗的最后 12 个月内少于 5 个培养) 因此没有达到治愈的标准。
死亡	第 IV 类病人在 MDR-TB 治疗期间由于任何原因死亡。
失败	如果在治疗最后 12 个月内 5 个培养中有 2 个或更多 2 个是阳性,或者最后 3 个培养中有一个是阳性,就认为是治疗失败。(如果由于临床或放射反应很差或药物不良反应致使做出提前终止治疗的临床决定,那么也认为是治疗失败。后面的失败通常单独表示,以便能够进行亚组分析)。
丢失	第 IV 类病人不论任何原因治疗中断 ≥ 2 个月而没有医学证明,都认为丢失。
复发	最近治疗结果是“治愈”或“治疗完成”,之后痰涂片镜检或培养确诊为细菌学阳性的患者

a) 来源:世界卫生组织遏制结核病部

由于微生物治愈率很低,多数 MDR-TB 研究都没有显示出在治疗之后的高复发率^{22,42},但是在评价 DS-TB 治疗方案的长期效力时传统上考虑其为 1 个重要的终点⁴³。多数 BMRC 试验评价治疗后 24 个月的复发情况⁶。1992 年 Hopewell 等人提出在开始治疗后至少 18 个月进行随访⁴⁴。最近 1 篇关于 DS-TB 的 BMRC 试验的综述显示高于 70% 的复发出现在治疗后 6 个月内,大约 90% 在前 12 个月出现⁴⁵。然而,虽然大多数复发在结束治疗后不久出现,在开始治疗后 120 周的方案之间复发率差异有统计学意义⁴⁶。因此,即使在治疗后 6 个月复发的评价可能是 1 个评估药效的相关的终点,管理机构随后可能需要长期的随访,以全面评价药效。

值得注意的是,应用经过验证和标化的基因分型方法区分真实的复发和再感染是非常重要的。应在治疗结束时获得临床和微生物学治愈患者中评价在观察期末的总复发率和校正的再感染复发率。

联合终点 近来 DS-TB III 期试验⁴⁷ 提出使用

治疗失败、复发和死亡的联合终点作为一种可能的解决方法处理这个难题。这种方法能够对整个实验期间的治疗结果进行全面评价，反映治疗方案的杀菌和灭菌能力，治疗失败或复发导致死亡的可能性，以及患者停止治疗的可能性（图 2）。所有这些结果都是条件相关的，反映了衡量治疗方案稳定增长效力的临床工具，历史上体现在 DS-TB 短程化疗的研发过程中，目前从 MDR-TB 环境中概括得出。用时间变数分析表示时，联合终点发现治疗失败应与仅仅基于治愈的分析同样有效（除非对比方非常弱），但是从效力的方面考虑，对比方越强这一点越合理。此外，由于联合终点能反映治疗反应不良的所有方面，因此解释治疗失败更为合适。

然而，选择这个终点在试验实施质量方面有很强的意义。对联合终点的意向性治疗分析应归类为“不理想的”患者，他们由于药物毒性更改了药物或治疗方案，也包括那些在治疗过程中丢失的患者。在治疗后随访丢失的患者为“不可评估的”不能参与分析—即使管理机构要求将此类患者也归为“不理想的”。这表明联合终点需要高标准的研究实施，确保得到有意义的意向治疗分析结果。因此随访时间需要与丢失风险平衡，但是至少需要 6 个月。在治疗结束后 6 个月的初步分析能够有 24 个月的证实数据补充。最后，由于评估死亡率是否与结核病相关非常困难，特别是在 HIV 合并感染的人群中，需要报告所有原因引起的死亡率。

设计选择：优效性与非劣性

对 II 期试验培养阴转数据使用生存方法和 III 期试验使用联合终点表明，不像 DS-TB III 期试验现状，由于目前的方案效果有限，MDR-TB 的优势

是设计是可行的、理想的¹⁰⁻¹¹。然而，随着 MDR-TB 方案效力增加，这种方法也将逐渐不适合。一旦一种或多种新药成功完成优效性试验，很可能采用一种非劣性方法简化/缩短包含这些药物的方案。

样本量

基于个体化治疗和在不同条件下 II 期、III 期试验简单的安慰剂—对照添加物的优效性和非劣性设计可能的效力如图 3 所示。图 3A 显示包含 200 名患者的 II 期优效性试验能够可靠地发现培养阴转的风险增加大于 50%。图 3B 显示仅涉及 300 名患者的 III 期优效性试验能发现联合终点的风险下降 30%。

使用联合终点评价不同时间或药物数量减少方案的相似性的 III 期非劣性设计的效力如图 3C 所示。设计非劣性试验的关键假设为：（1）与对照组比较试验组反应的真实值；（2）非劣性边距 δ 是试验和对照方案间治疗反应差异的可信区间最低临床可接受极限⁴⁷。此边距需在统计学和临床领域证明。即使给定的对照方案和效应大小的非劣性设计能够至少与比较的优效性设计一样强大，实际上 δ 需要排除较少的阴性效果因此需要更大的样本量。因此这样的设计只对较高对照治愈率管理的目的或检验简化的或缩短的方案有用并可接受。

需要考虑的一个重要问题是，如果在治疗过程中死亡和丢失的病例都归为不理想，将导致队列研究的失败/复发率比预期的更高。效力的含义如上所述会非常重要。此外，很多计算假设研究组之间反应相同。研究能假设与对照组相比干预措施的非劣性效力，但是这需要更大的样本量，限定 δ 值。

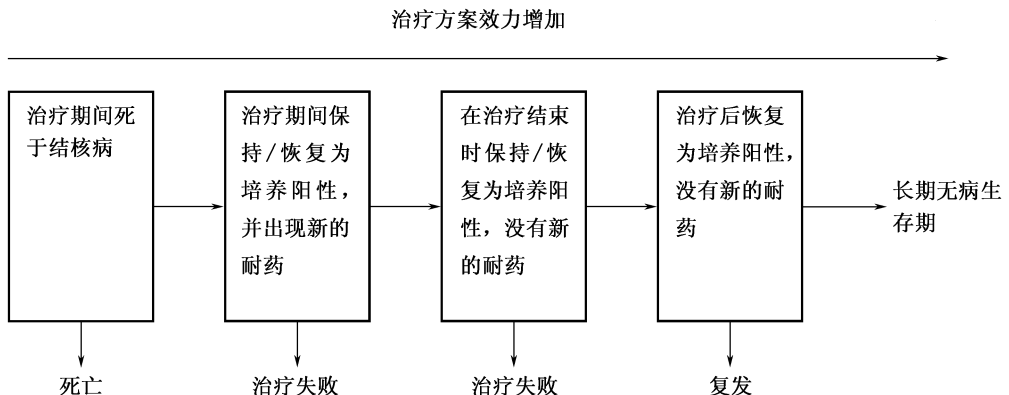
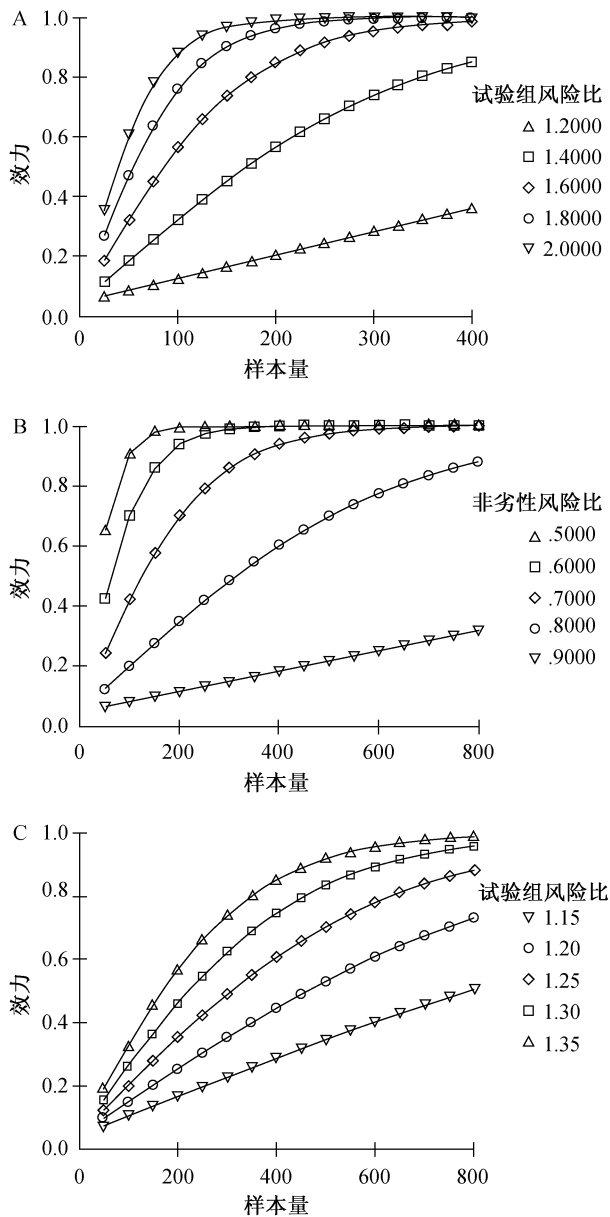


图 2 联合终点。每个事件/终点都有条件地依赖于左侧未发生的事件/终点。

随着药效增强，这些状态下事件的分布将移到右侧



A. 基于培养阴转的Ⅱ期试验（距离终点的时间中位数=3个月，研究总时间=24个月，双侧 $\alpha=0.05$ ）。MDR-TB=耐多药结核病。B. 基于联合终点的Ⅲ期优效性试验（距离联合终点的时间中位数=66个月，双侧 $\alpha=0.05$ ）。C. 基于联合终点的Ⅲ期非劣性试验（距离联合终点的时间中位数=66个月，单侧 $\alpha=0.025$ ）。

图3 基于对数秩检验的不同环境下 MDR-TB 治疗的临床试验效力曲线分析

分层和亚组分析

要在设计或分析时考虑 MDR-TB 试验中可能出现的应答多样性并加以控制。HIV OBT 设计中通常使用对应答强协变量（包括研究中心和治疗方案）的分层随机化。这种方法可能有吸引力，如果是基于分层/配对残存函数的非参数检验，能够提

高小型试验的效力。然而，这种方法假设能得到关注药物可靠的 DST 结果和药物效力的真实大小，但是这些目前在 MDR-TB 领域还不明确。复杂的分层也会引起试验的不平衡和逻辑错误，当样本量远远超过 100 时，分析过程中分层与分层随机同样有效⁴⁸。重要的患者特性也包括 HIV 感染状态和是否使用 ART，出现空洞和纳入试验前患病时间。MDR-TB 试验应包括联合感染 HIV 的患者从而具有概括性，特别是药物之间相互作用，人群中增加的不良反应以及死亡率。

转换和退出

由于 MDR-TB 治疗持续时间很长，并且十分困难，背景方案很有可能被修改。这对分层设计来说可能有问题，但是由于毒性原因转换会随时发生，不会导致治疗效果的偏移或衰减。然而，研究者需要保证，转换不是由于调查物质和背景方案中特殊成分之间特有的相互作用引起的。一个类似的问题是关于治疗死亡的分类，在感染 HIV 的人群中，可能是由于其他的机会感染造成死亡。如果试验的保持力不优秀的话，与结核病无关的原因导致的高转换率和死亡率能严重影响任何终点的意向性治疗分析。

安全性

MDR-TB 方案中药物数量构成了安全性分析的特殊问题，特别是对个体化治疗方案。因此不良反应因果关系的解释比较困难，尤其对正在接受 ART 的 HIV 阳性患者，可能出现意外的协同毒性。为了促进新药的安全性评价，安慰剂对照和盲法非常重要，这些可能比较昂贵，对有临床明显不良的不同疗程的方案保存也很困难。人们希望，特别对那些罕见的不良反应（如肝毒性或血液毒性），只有在批准后危害才会变得明显。目前 FDA 建议 MDR-TB 试验安全性数据库应至少包含 600 例使用意向性治疗分析的患者数据³¹。特殊人群的安全性数据需要更大的样本量。

管理和规划含义

随着最近抗结核药物研发活动的开展，管理机构已经更新了结核病领域试验设计、定义，终点选择以及治疗后随访最佳时期的批准建议。很多正在进行的研究 DS-TB 短时方案的试验使用非劣效设计（如 OFLOTUB, ReMox 和 Rifaquin 试验）⁴⁹，而目前的 MDR-TB 试验基于优效性。2 个关键问

题是：(1) 能否将 MDR-TB 试验数据为 DS-TB 所用；(2) 在各种环境中如何选择最佳同伴药物。这就把含义定义了，因为即使药物获得了临时许可，作为 MDR-TB 个体化治疗的附加物，对 DS-TB 是否具有足够药效以及使用哪种同伴药物仍然不清楚。强调了一种新药从最终批准到随后推荐进入联合治疗方案的困难。需要涉及药品公司、学术界、非政府和/或国际组织的合作试验，更新最初的定义。联合方案对预防新药耐药具有重要的规划意义，应认真考虑这些问题，理想状态下应在药物研发早期并在上市之前⁵⁰。最佳的以 RMP 为基础的短程方案在证实其疗效之后 30 年不能以联合制剂的形式覆盖全球。由于之后会出现 MDR-和 XDR-TB，应尽力确保吸取失败的教训，所有新药都应以最有效的方式研发。

结 论

人们逐渐形成共识，MDR-TB 临床试验不仅对改进临床管理是必需的，而且可能是为了获得新药临时许可，加强和促进抗结核药物研发，有效展示效果的最可行的途径。合理选择适当的设计和结果测量工具，应用新诊断技术，能解决很多方法学和逻辑问题。这些改进是治疗 MDR-TB 患者，也许最终是药物敏感性结核病患者历史性改进的关键。

(胡冬梅 译 何广学 审校)

(本文编辑：范永德)

References

- Raviglione MC. The global plan to stop TB, 2006—2015. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 238—239.
- Zignol M, Hosseini M, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194: 479.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 2009 WHO/HTM/TB/2009. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- Dorman SE, Chaisson E. From magic bullets back to the Magic Mountain; the rise of extensively drug-resistant tuberculosis. *Nature Med* 2007; 13: 295—298.
- Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829—837.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946—1986. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 2): S231—S279.
- Mitnick CD, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119—128.
- Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis; results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382—1384.
- World Health Organization Stop TB Department. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 153—161.
- Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald J M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4: e6914.
- Ghandi N R, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575—1580.
- Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J* 2009; 33: 1085—1094.
- Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 2007; 196 (Suppl 1): S86—S107.
- World Health Organization. Prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. 62nd World Health Assembly, 22 May 2009. WHA62.15. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 59—67.
- Dunn D, Babiker A, Hooker M, Darbyshire J. The dangers of inferring treatment effects from observational data; a case study in HIV infection. *Control Clin Trials* 2002; 23: 106—110.
- Phillips AN, Grabar S, Tassie JM, Costagliola D, Lundgren JD, Egger M. Use of observational databases to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection; comparison of cohort studies with randomized trials. *AIDS* 1999; 13: 2075—2078.
- Cobelens FG, Heldal E, Kimerling ME, et al. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda. *PLoS Med* 2008; 5: e150.
- Espinal MA, Farmer P. The Cambridge Declaration; towards clinical trials for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1—2.
- Mitnick CD, Castro KG, Harrington M, Sacks LV, Burman W. Randomized trials to optimize treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS Med* 2007; 4: e292.
- Sacks LV, Behrman RE. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective. *Tuberculosis* 2008; 88 (Suppl 1): S93—S100.
- Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis. Part II. Active tuberculosis and drug resistance. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 423—432.
- Barnard M, Albert H, Coetzee G, et al. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 787—792.
- Ling DI, Zwering A, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 32: 1165—1174.
- Drobniewski F, Rüsche-Gerdes S, Hoffner S. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* (EUCAST document E. DEF 8.1)—report of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex.

- bacterium Tuberculosis* of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Clin Microbiol Infect 2007; 13: 1144–1156.
- 27 Prentice RL Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med 1989; 8: 431–440.
- 28 Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1062–1063.
- 29 Phillips PJ, Fielding K. Surrogate markers for poor outcome to treatment of tuberculosis: results from extensive multi-trial analysis. 39th International Union Conference on Lung Health, Paris, 2008. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12 (Suppl 2): S146–S147 [Abstract].
- 30 Staszewski S, Sabin C, Dauer B, Lepri AC, Phillips A. Definition of loss of virological response in trials of antiretroviral drugs. AIDS 2003; 17: 1997–1998.
- 31 US Food and Drug Administration. Briefing information for the June 3, 2009, meeting of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee. Last updated June 18, 2009. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Committees-MeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisory-Committee/ucm161856.htm> Accessed March 2010.
- 32 Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, et al. A phase II study of the sterilizing activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 128–138.
- 33 Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 331–338.
- 34 Conde MB, Efron A, Loreda C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. Lancet 2009; 373: 1183–1189.
- 35 Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 273–280.
- 36 Holz TH, Sternberg M, Kammere S, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Ann Intern Med 2006; 144: 650–659.
- 37 Brindle R, Odhiambo J, Mitchison D. Serial counts of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum as surrogate markers of the sterilising activity of rifampin and pyrazinamide in treating pulmonary tuberculosis. BMC Pulm Med 2001; 1: 2.
- 38 Davies GR, Brindle R, Khoo SH, Aarons LJ. Use of nonlinear mixed-effects analysis for improved precision of early pharmacodynamic measures in tuberculosis treatment. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3154–3156.
- 39 Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Eng J Med 2009; 360: 2397–2405.
- 40 Perrin FM, Lipman MC, McHugh TD, Gillespie SH. Biomarkers of treatment response in clinical trials of novel antituberculosis agents. Lancet Infect Dis 2007; 7: 481–490.
- 41 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multi-drug resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 640–645.
- 42 Chiang C-Y, Enarson DA, Yu M-C, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. Eur Respir J 2006; 28: 980–985.
- 43 Migliori GB, Espinal M, Danilova ID, Punga VV, Grzemska M, Raviglione MC. Frequency of recurrence among MDR-TB cases ‘successfully’ treated with standardised short-course chemotherapy. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 858–864.
- 44 Hopewell P, Cynamon M, Starke J, Iseman M, O’Brien R. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment and prevention of tuberculosis. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992; 15 (Suppl 1): S282–S295.
- 45 Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 241–242.
- 46 Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet 2002; 360: 528–534.
- 47 Nunn AJ, Phillips PP, Gillespie SH. Design issues in pivotal drug trials for drug sensitive tuberculosis (TB). Tuberculosis (Edinb) 2008; 88 (Suppl 1): S85–S92.
- 48 McHugh R, Matts J. Post-stratification in the randomized clinical trial. Biometrics 1983; 39: 217–225.
- 49 Ginsberg AM, Spigelman M. Challenges in tuberculosis drug research and development. Nat Med 2007; 13: 290–294.
- 50 Lienhardt C, Vernon A, Raviglione M. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. Curr Opin Pulm Med 2010. (In press)