



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

2008年3月 第3卷 第1期

论著

- 1 手术和氟喹诺酮在治疗耐多药结核病中的作用
T. Törün, K. Tahaoğlu, J. Özmen, et al.
- 7 自动 BACTEC 960 系统检测结核分枝杆菌药物敏感性的多中心评估分析
C. M. S. Giampaglia, M. C. Martins, G. B. de Oliveira Vieira, et al.
- 12 结核感染若干年后特异性 γ -干扰素应答减弱
T. Mori, N. Harada, K. Higuchi, et al.
- 16 1996—2005 年西班牙加利西亚省结核病流行病学
E. Cruz-Ferro, E. Fernández-Nogueira
- 23 结核病控制中病人管理评估: 纽约市改善病例管理工作的 3 年实践
C-C. N. Udeagu, M. S. Dorsinville, et al.
- 29 柬埔寨农村地区 HIV 合并结核病的流行情况
K. P. Cain, N. Kanara, K. F. Laserson, et al.
- 35 马德里一个传染病科的移民结核病流行病学和临床特征
S. Diz, R. López-Vélez, A. Moreno, et al.

短篇论著

- 40 通过加强村医向县结防所转诊结核病可疑者提高病人发现
C. F. Xiong, Y. Fang, L. P. Zhou, et al.
- 43 肺结核相关生物学与行为学危险因素的研究
C. Kolappan, P. G. Gopi, R. Subramani, et al.

国际结核病与肺部疾病杂志

中文版

季刊

第3卷

第1期

2008年3月20日出版

目次

论著

- 1 手术和氟喹诺酮在治疗耐多药结核病中的作用
T. Törün, K. Tahaoğlu, İ. Özmen, T. Sevim, G. Ataç, A. Kır, G. Güngör, Y. Bölükbaşı, E. Maden
- 7 自动 BACTEC 960 系统检测结核分枝杆菌药物敏感性的多中心评估分析
C. M. S. Giampaglia, M. C. Martins, G. B. de Oliveira Vieira, S. A. Vinhas, M. A. da Silva Telles, M. Palaci, A. G. Marsico, D. J. Hadad, F. C. Q. Mello, L. de Souza Fonseca, A. Kritski
- 12 结核感染若干年后特异性 γ -干扰素应答减弱
T. Mori, N. Harada, K. Higuchi, Y. Sekiya, K. Uchimura, T. Shimao
- 16 1996—2005 年西班牙加利西亚省结核病流行病学
E. Cruz-Ferro, E. Fernández-Nogueira
- 23 结核病控制中病人管理评估: 纽约市改善病例管理工作的 3 年实践
C-C. N. Udeagu, M. S. Dorsinville, S. S. Munsiff, Y. Vilnyanskaya, I. Wang
- 29 柬埔寨农村地区 HIV 合并结核病的流行情况
K. P. Cain, N. Kanara, K. F. Laserson, C. Vannarith, K. Sameourn, K. Samnang, M. L. Qualls, C. D. Wells, J. K. Varma
- 35 马德里一个传染病科的移民结核病流行病学和临床特征
S. Diz, R. López-Vélez, A. Moreno, J. Fortún, L. Moreno, E. Gómez-Mampaso, E. Navas, S. Moreno

短篇论著

- 40 通过加强村医向县结防所转诊结核病可疑者提高病人发现
C. F. Xiong, Y. Fang, L. P. Zhou, X. F. Zhang, J. J. Ye, G. M. Li, X. Liu, X. J. Wang, C. F. Yang
- 43 肺结核相关生物学与行为学危险因素的研究
C. Kolappan, P. G. Gopi, R. Subramani, P. R. Narayanan

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 3 卷 第 1 期 2008 年 3 月 20 日出版
Quartly Volume 3 Number 1 March 20, 2008

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
100710，北京东四西大街 42 号
电话：(010) 65257475

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
100710，北京东四西大街 42 号
电话：(010) 65257509

广 告 代 理： 中国防痨协会广告部
广告经营许可证： 京东工商广字第 0339 号

印 刷： 北京集惠印刷有限责任公司
发 行： 中国防痨协会

中国标准连续出版物号：ISSN 1673-6990
CN 11-5437/R

本 期 编 辑：范永德 吕晶丽

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)
42, Dongsi Xidajie, Beijing, 100710, China
Tel: 0086-10-65257475

Editor-in-chief: Wang Lixia

Publishing

Editorial department of the International Journal
of Tuberculosis and Lung Disease (Chinese Version)
42, Dongsi Xidajie, Beijing 100710, China
Tel: 0086-10-65257509

Printing

Beijing Jihui Printing Co., Ltd.

CSN

ISSN 1673-6990

CN 11-5437/R

Editor: Fan Yongde, Lv Jingli

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 AIT-KHALED (Algeria)	MICHAEL IADEMARCO (USA)	SHAMIM QAZI (Switzerland)
ISABELLA ANNESL-MAESANO (France)	CHRISTER JANSON (Sweden)	MARY REICHLER (USA)
HELEN AYLES (Zambia)	STEFAN KAUFMANN (Germany)	RENÉE RIDZON (USA)
MARGARET BECKLAKE (Canada)	SANG JAE KIM (Korea)	HANS L RIEDER (Switzerland)
MAARTEN BOSMAN (The Netherlands)	AFRANIO KRITSKI (Brazil)	I D RUSEN (Canada)
KEN CASTRO (USA)	WAH KIT LAM (Hong Kong)	AKIHIRO SEITA (Egypt)
PATRICK CHAULK (USA)	CHONG-KIN LIAM (Malaysia)	TOM SHINNICK (USA)
CHEN-YUAN CHIANG (Taiwan)	DAVID MANNINO (USA)	KAREN SLAMA (France)
HOOSAN COOVADIA (South Africa)	GUY MARKS (Australia)	PETER SMITH (South Africa)
BOB COWIE (Canada)	MARC MENDELSON (South Africa)	TIM STERLING (USA)
PETER D O DAVIES (UK)	LIZ MOLYNEUX (Malawi)	WAN CHENG TAN (Canada)
KEVIN M DE COCK (USA)	JOHN F MURRAY (USA)	JEAN-FRANÇOIS TESSIER (France)
HAZEL DOCKRELL (UK)	MEGAN MURRAY (USA)	SALLY THEOBALD (UK)
DONALD A ENARSON (Canada)	ALWYN MWINGA (Zambia)	CHARLES THOEN (USA)
MARCOS ESPINAL (Dominican Republic)	MELANIE NEWPORT (UK)	ARNAUD TRÉBUCQ (France)
ANNE FANNING (Canada)	ARIEL PABLOS-MENDEZ (Mexico)	MUKUND UPLEKAR (India)
VICTORINO FARGA (Chile)	MADHUKAR PAI (Canada)	MARIEKE VAN DER WERF (The Netherlands)
STEPHEN GILLESPIE (UK)	CHRISTIAN PERRONNE (France)	ANDREW VERNON (USA)
LEONID HEIFETS (USA)	RICCARDO PISTELLI (Italy)	PAN-CHYR YANG (Taiwan)

Expert statistical review panel Christopher Dye (Switzerland), Carle Lombard (South Africa), Larry Moulton (USA), Andrew Nunn (UK), Charalambos Sismanidis (UK), Brian Williams (Switzerland)

Ex-officio members (The Union) President of The Union, Union Director of Scientific Activities, Michael Iseman (Emeritus, USA)

Manuscripts and correspondence

MANAGING EDITOR	CLARE PIERARD	DIRECTOR OF PUBLICATIONS	NILS E BILLO
TECHNICAL EDITOR	IRENE ROY	MEMBERSHIP/SUBSCRIPTIONS	membership@iatld.org
EDITORIAL ASSISTANT	AURÉLIE PLAISANT		

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@iatld.org website: www.iatld.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@iatld.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.iatld.org.

ADVERTISING SALES. Contact Clare Pierard, The Union, at journal@iatld.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.iatld.org\(link\)](http://www.iatld.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 2007. 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)

手术和氟喹诺酮在治疗耐多药结核病中的作用

The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

T. Törün,* K. Tahaoğlu, j. Özmen,* T. Sevim,* G. Ataç,* A. Klr,† G. Güngör,* Y. Bölükbaşı,* E. Maden*

Departments of * Pulmonary Diseases and † Thoracic Surgery, Süreyyapaşa Centre for Chest Diseases and Thoracic Surgery, Istanbul, Turkey

摘要

背景: 结核病的现代治疗主要依赖化疗, 而手术却是耐多药结核病 (MDR-TB) 的一种辅助治疗手段。

目的: 评价肺切除手术和氟喹诺酮在一组大样本耐多药结核病例中对长期治疗有效率和生存率的影响。

设计: 共有 252 例耐多药结核病患者纳入了本次回顾性队列分析研究。应用多因素 logistic 回归计算长期治疗有效率的独立预测因子, 存活情况依据实施或不实施手术这两种不同治疗方案进行分析。

结果: 本研究队列人群的平均年龄为 37.9 士

12.5 岁; 204 (80%) 例患者为男性。长期治疗有效与耐药数目少、女性、年纪较轻和病变局限有关。66 (26.2%) 例患者在治疗 2~16 个月后进行病灶切除手术。最高的长期治疗有效率和生存率发生在既接受氟喹诺酮治疗又实施手术治疗的患者中 (与其他组患者相比, $P=0.001$)。

结论: 虽然治疗成功率在同时接受氟喹诺酮治疗和手术治疗的患者中要高于其他组患者, 但本研究中未发现手术治疗的其他益处。需要大规模的研究来验证以上观点。

关键词: 结核; 耐多药; 手术; 氟喹诺酮

耐多药结核病 (MDR-TB) 目前被看作是一种能够治愈的疾病。¹ 与先前报道的治愈率很低不同的是, 最近的研究报告了很高的治疗有效率。²⁻⁸ 尽管结核病的现代治疗主要依赖化疗, 手术却是耐多药结核病 (MDR-TB) 的一种辅助治疗手段。⁹⁻¹² 然而, 对能够有效治疗耐多药结核病的影响因素仍然未知。本研究评价了作为辅助治疗手段的病灶切除手术和应用氟喹诺酮对一组大样本耐多药结核病人的长期治疗有效率和患者存活率的影响。

方 法

我们分析了从 1992 年 4 月—2004 年 1 月在我诊所进行治疗的 252 例耐多药结核患者的情况。本次回顾性的队列分析研究包括患者的临床、影像学 and 细菌学状况, 患者的治疗方案 (包括应用氟喹诺

酮和实施病灶切除手术)、长期治疗效果和影响治疗结果的多种因素。

本研究在位于土耳其伊斯坦布尔的苏瑞亚帕萨肺部疾病和胸部手术中心进行, 该中心是一个面向工人家庭的国家级社会和健康服务参比中心。中心设有一个针对耐多药结核患者的全面的结核病治疗部门, 能够让患者长期住院接受治疗, 并且所有药品均免费。患者出院后, 通常会休很长一段时间的病假。患者在住院期间及出院以后, 由接受过耐多药患者管理培训的医生和护士随访患者康复情况。当需要时, 可向专家进行咨询。

所有入选此次研究的病例在初入院时, 我们都应用罗氏培养基比例法进行了一线抗结核药物的体外药物敏感试验 (DST)。敏感性的评定是在有适当对照的情况下, 依据以下药物和浓度决定的: 异

烟肼 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 利福平 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 乙胺丁醇 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 链霉素 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。当含药培养基上生长的菌落数超过不含药对照培养基上菌落数的 1% 时, 被认定为耐药菌。

治疗用药的选择依据药敏试验结果和患者以前的治疗用药史。在药敏结果尚未报告之前, 患者的治疗方案依据国家结核病规划 (NTP) 指南确立。先前未经使用的药物和先前虽然使用但使用时间不超过 1 个月, 并且体外药敏实验证实为敏感的药物被认定为是有效的药物。既往使用过的所有二线药物都被认定为有效的药物, 因为这些药物在土耳其的使用频率非常低, 发生原发耐药的可能性很低。使用超过 1 个月但药敏试验未发现耐药的药物被看作是疗效不肯定的药物。在先前治疗失败的方案中应用过, 并且药敏试验证实为耐药的药物被看作是无效药物。如果可能的话, 在治疗方案中至少应用 3 个一线和/或二线药物中被评定为有效的药物。被看作是疗效不肯定的药物也在治疗方案中应用。在没有 3 个有效药物可选的情况下, 在化疗方案中应用未判定过疗效的药物 (如氯法齐明, 克拉霉素和阿莫西林-克拉维酸) 和利福布丁。

在培养转阴后, 按常规计划对患者继续治疗 18~24 个月。除非发生致命的不良反应, 否则尽量争取在继续治疗期间仍然使用所有药物。如果应用氨基糖苷类抗生素和卷曲霉素时没有发生不良反应, 则静脉给药的治疗方案至少再延续 4~6 个月。所有病例至少在静脉给药治疗阶段要求住院治疗。住院期间的治疗为直接面视下服药, 患者出院后可以自服药。在治疗方案中使用的药物和剂量见表 1。

表 1 治疗耐多药结核病使用的药物和剂量

药 物	剂 量 ^{a)}	使用药物的患者数量 <i>n</i> (%)
环丝氨酸	250 mg bid 或 tid	224 (88.9)
氨基水杨酸	4 g tid	216 (85.7)
氧氟沙星	400 mg bid	215 (85.3)
乙硫异烟胺	250 mg bid 或 tid	213 (84.5)
丁胺卡那	15 mg/kg (最大剂量 1g), 每周 5 次, qd	199 (79.0)
吡嗪酰胺	20~30 mg/kg, qd	70 (27.8)
阿莫西林-克拉维酸	1~2 g bid	50 (19.8)
乙胺丁醇	15~25 mg/kg, qd	44 (17.5)
克拉霉素	500 mg bid	28 (11.1)
卷曲霉素	15 mg/kg (最大剂量 1g), 每周 5 次, qd	22 (8.7)
氯法齐明	300 mg qd	20 (7.9)
卡那霉素	15 mg/kg (最大剂量 1g), 每周 5 次, qd	14 (5.6)
利福布丁	300 mg qd	13 (5.2)
链霉素	15 mg/kg (最大剂量 1g), 每周 5 次, qd	12 (4.8)

a) qd=每日 1 次; bid=每日 2 次; tid=每日 3 次

所有病例在接受治疗 2 个月后都对其是否能实施手术治疗进行评估。对有下列情况的患者建议接受病灶切除手术: (1) 对很多种药物耐药, 因此复发的可能性和治疗失败的可能性很高; (2) 局部空洞持续存在; (3) 肺损毁的患者。但患者必须有相对较好的心肺功能。

对所有空洞直径相加大于 15 cm 或双侧肺实质浸润灶超过全部肺叶面积 75% 的患者, 被认定是有广泛病变的患者²。

为了对患者治疗情况进行监测, 在患者治疗期间每月进行痰涂片、痰培养和胸部 X 线检查; 在治疗结束后每年进行 2 次上述检查。

对治疗结果的认定标准如下¹³:

- 长期治疗有效: 治愈——完成了疗程, 在过去的 12 个月内, 间隔至少 30 d 留取的标本培养至少连续 5 次阴性。
- 长期疗效欠佳: (1) 治疗失败——在过去治疗的 12 个月内, 5 次培养中有 2 次或以上培养阳性, 或最近的 3 次培养中有任何一次培养阳性; (2) 死亡——在治疗耐多药结核病的过程中, 由于任何原因造成的死亡; (3) 未完成治疗——任何原因造成的治疗连续中断 2 个月或超过 2 个月。
- 复发: 在治愈后再次出现涂片阳性或培养阳性。

统计学分析

对研究发现应用 Windows 操作系统下的统计软件 SPSS 10.0 (用于社会科学的统计学软件包, 芝加哥, 伊利诺斯, 美国) 进行统计学分析。类别变量应用 χ^2 检验进行分析。应用 Mann-Whitney U 对连续变量进行分析。应用多因素 logistic 回归获取估计的效应校正正值。

患者分为 4 组: 第 1 组, 氟喹诺酮和手术组; 第 2 组, 仅使用氟喹诺酮, 不接受手术; 第 3 组, 只进行手术, 不应用氟喹诺酮; 第 4 组, 既不应用氟喹诺酮, 也不实施手术。各组间进行统计学比较。接受手术和不接受手术的患者组间, 及应用和不应用氟喹诺酮的组间也进行比较。

对长期治疗有效的患者, 我们在最近的 1 次随访中对患者的情况进行评估; 对在治疗过程中随访丢失的患者, 我们将患者归到疗效欠佳组进行分析。应用 Kaplan-Meier 方法对生存率进行估计。患者的生存期限定义为从患者住院治疗到患者死亡或是到获知患者仍然存活的最近时间点期间。不同组间的统计学差异应用 log-rank 法进行分析。

结果的表示对应地应用平均数±标准差(SD),中位数,95%的可信区间(CI)和百分数表示。 $P<0.05$ 被认为有显著性差异。

结 果

基本特征

本研究队列共有女性患者48例,男性患者204例,平均年龄 37.9 ± 12.5 岁(年龄范围14~68岁)。60(23.8%)例为新发病例,192(76.2%)例为慢性传染性病例。平均患病时间为 75.6 ± 86.4 个月(范围4~416个月);既往使用1个月或以上的药物平均数目为 5.3 ± 1.7 (0~13)种,患者发生耐药的药物平均数目为 4.1 ± 1.3 (2~9)个,95(37.7%)例患者有广泛病变,其他患者(157例患者,62.3%)的病变相对局限。231(91.7%)例患者肺部至少有1个空洞。

47(18.7%)例患者同时患有一种或多种其他疾病。这些疾病包括糖尿病(34例),缺血性心脏病(2例),癫痫(1例),慢性阻塞性肺疾病(4例),高血压(4例),淀粉样变性(2例)和牛皮癣(1例)。

治疗方案

患者平均接受 5.4 ± 0.7 个抗结核药物治疗(范围3~9个)。平均应用认定为有效的药物数目为 4.5 ± 1 (1~8)个。246(97.6%)例患者的治疗方案中包括1个氨基糖甙类药物或卷曲霉素,215(85.3%)例患者应用1个氟喹诺酮类药物。本研究共应用83个个体化治疗方案。最常用的组合是丁胺卡那、氧氟沙星、环丝氨酸、丙硫异烟胺和PAS;有89(35%)例患者使用此方案。患者

平均使用静脉点滴药物的时间为 (5.5 ± 1.7) (1~12)个月。平均住院时间 (179 ± 69.3) (30~450)d。

共有89(35.3%)例患者计划实施病灶切除术,其中23例患者由于心肺功能不良或由于患者拒绝而没有实施手术。66(26.2%)例患者在接受治疗2~16个月,平均 (4.9 ± 2.4) 个月后实施了病灶切除手术。除9例患者外,其他患者在接受手术时痰涂片和痰培养均为阴性。40例患者实施了全肺切除术,25例患者实施了单肺叶或双肺叶切除术,1例患者实施了双侧上肺叶切除术。

治疗反应

252例患者中,总体的长期治疗有效率为76.6%($n=193$)(表2和3)。在治疗长期效果欠佳的患者中($n=59$,23.4%),18例死亡,16例治疗失败,25例未完成疗程。所有死亡病例的死亡均与结核病或其并发症有关。被看作治愈的患者($n=193$)接受随访的平均时间是 (57.8 ± 24) (18~120)个月,只有3例复发,其中2例复发发生在治疗完成后12个月,另1例发生在治疗完成后48个月。

在接受手术治疗的患者中,83.3%的患者获得长期治疗有效,其中有55例患者治愈;另有11例患者(16.6%)长期治疗效果欠佳(2例治疗失败,5例死亡,4例未完成疗程)(表2)。2例患者(3%)死于手术并发症。

未接受手术治疗的患者中,获得长期治疗有效的138(74.2%)例,而长期治疗效果欠佳的48例(25.8%):14例治疗失败,13例死亡,21例未完成疗程(表2)。

表2 长期治疗有效患者的特征描述:对分类变量的单变量和多变量分析^{a)}

	长期治疗有效 ($n=193$) n (%)	疗效欠佳 ($n=59$) n (%)	P 值	长期治疗有效					
				OR	95% CI	P 值	aOR	95% CI	P 值
性别									
女	45 (23.3)	3 (5.1)	0.001	5.6	1.6-19	0.001	5.08	1.2-21.6	0.030
男	148 (76.7)	56 (94.9)		1.0			1.0		
年龄(岁)									
14~24	39 (20.2)	2 (3.4)	0.002	11.3	2.5-50.5	0.002	9.9	1.9-51.7	0.007
25~35	58 (30.1)	18 (30.5)	0.080	1.9	0.9-3.8	0.08	2.3	1.007-5.3	0.048
36~46	51 (26.4)	13 (22)	0.040	2.3	1.1-4.9	0.04	3.3	1.37-8.0	0.008
≥ 47	45 (23.3)	26 (44.1)		1.0			1.0		
广泛病变者									
局限	129 (66.8)	28 (47.5)	0.006	0.2	1.2-4.0	0.006	2.3	1.1-4.8	0.020
广泛	64 (33.2)	31 (52.5)		1.0			1.0		
治疗方法									
手术	55 (28.5)	11 (18.6)	0.080	1.7	0.8-3.5	0.08	1.5	0.64-3.46	0.350
未手术	138 (71.5)	48 (81.4)		1.0			1.0		

a) OR=比值比; CI=可信区间; aOR=校正比值比

在获得长期治疗有效的患者中,接受手术治疗的患者($n=66$)与未接受手术治疗的患者($n=186$)采用单变量和多变量回归分析比较2组间无显著性差异(表2)。累积存活率在接受手术的患者为92.4%,而未接受手术的患者为93.0%。接受手术治疗的患者与未接受手术治疗的患者间的生存率比较无显著性差异($P=0.9426$) (图1A)。

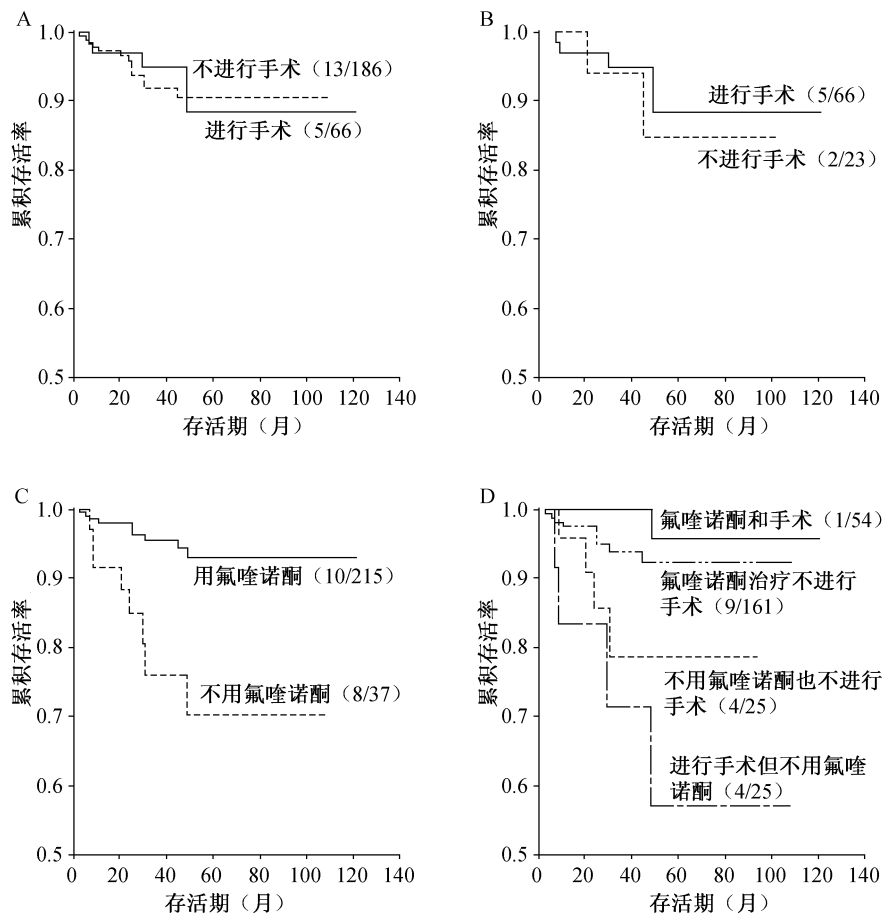
在所有的89例计划实施手术的患者中,未接受手术的患者($n=18$)长期治疗有效率为78.3%,这一数据在接受手术的患者中为83.3%($n=55$)。虽然长期治疗有效率在接受手术治疗的病人中看上去要高,但仍无显著性差异(比值比[OR] 1.3, 95% CI 0.4-4.5, $P=0.397$)。此2组间的生存率无显著性差异:接受手术治疗的病人和计划实施手术而最终并未手术的病人的生存率分别为91.3%和92.4% ($P=0.7731$) (图1B)。

当对患者应用氟喹诺酮的情况进行分析时,发现有175(81.4%)例应用氟喹诺酮治疗的病人获

得了长期治疗有效,包括175例患者治愈;而另有40(18.6%)例患者长期治疗效果欠佳(9例治疗失败,10例死亡,21例未完成疗程)。在37例未应用氟喹诺酮治疗的病人中,18(48.6%)例获得了长期治疗有效(18例治愈),19(51.4%)例长期治疗效果欠佳,包括7例治疗失败,8例死亡,4例未完成疗程。

长期治疗有效率在应用氟喹诺酮治疗的病人中要明显高于其他病人(OR 11.5, 95% CI 5.1-25.8, $P<0.001$)。累积生存率在接受氟喹诺酮治疗组为95.3% ($n=215$),而在未应用氟喹诺酮治疗的37例病人中为78.3%;2组比较有显著性差异($P=0.0002$, 图1C)。

当对4组进行比较时发现,长期治疗有效率在组间有显著性差异($P=0.001$),第1组最高(90.7%)。同样,4组间生存率也存在显著性差异($P=0.0004$),第1组到第4组的累积生存率分别为98%、94.4%、66.7%和84% (表4, 图1D)。



A: 实施手术($n=66$)或未实施手术($n=186$); B: 实施手术的病人($n=66$)和计划手术但最终并未手术的病人($n=23$); C: 接受氟喹诺酮治疗($n=215$)或未接受氟喹诺酮治疗的病人($n=37$); D: 各组间比较

图1 结核病人生存情况的Kaplan-Meier估计值

通过多因素 logistic 回归分析发现, 以下一些情况使长期治疗有效率提高, 例如耐药的数目较少 (OR 0.6, 95%CI 0.43-0.81, $P=0.001$)、女性患者 (OR 5.08, 95%CI 1.2-21.6, $P=0.03$)、

年轻患者 ($P=0.007$, $P=0.049$, $P=0.008$) 和病变局限 (OR 2.3, 95%CI 1.1-4.8, $P=0.02$) (表 2、3)。

表 3 与长期治疗有效结果相关的特征: 对连续变量的单变量和多变量分析^{a)}

	长期治疗有效 ($n=193$) 均数±SD	疗效欠佳 ($n=59$) 均数±SD	P 值	长期治疗有效		
				aOR	95% CI	P 值
疾病持续时间 (月)	73.1±88.6	83.9±79.2	0.04	1.005	1.0-1.009	0.530
本研究治疗方案中使用的抗结核药品数目	5.2±1.8	6.1±1.8	<0.001	0.97	0.74-1.28	0.850
分离菌株对抗结核药物耐药的数目	4.0±1.2	4.9±1.7	<0.001	0.6	0.43-0.81	0.001
有效的抗结核药品数目	4.5±1.1	4.4±1.0	0.4	1.28	0.87-1.87	0.190
住院时间 (月)	177.1±69.0	185.5±70.7	0.3	1.00	0.99-1.004	0.860

a) SD=标准差; aOR=校正的胜算比; CI=可信区间

表 4 不同治疗方法的结果

	第 1 组 应用氟喹诺酮和实施手术治疗 ($n=54$) n (%)	第 2 组 应用氟喹诺酮但未手术 ($n=161$) n (%)	第 3 组 实施手术治疗但未用氟喹诺酮 ($n=12$) n (%)	第 4 组 未应用氟喹诺酮也未手术 ($n=25$) n (%)
长期治疗有效 (治愈)	49 (90.7)	126 (78.3)	6 (50.0)	12 (48.0)
长期疗效欠佳	5 (9.3)	35 (21.7)	6 (50.0)	13 (52.0)
治疗失败	1 (1.9)	8 (5.0)	1 (8.3)	6 (24.0)
死亡	1 (1.9)	9 (5.6)	4 (33.3)	4 (16.0)
未完成治疗	3 (5.6)	18 (11.2)	1 (8.3)	3 (12.0)

讨 论

已经知道氟喹诺酮在治疗耐多药结核病中有效。^{4,5} Goble 等在 1993 年报道他们的第 1 批患者中, 对治疗有反应的总体发生率为 56%。疗效欠佳是由于治疗方案不包含氟喹诺酮和病变的范围。土耳其和中国香港也有报道应用氟喹诺酮获得了很好的治疗结果。^{5,14} 本研究是在对大样本的耐多药结核病例进行的队列分析中, 应用不同的治疗方案 (包括应用氟喹诺酮), 也获得了令人满意的长期治疗效果和生存率。应用多因素 logistic 回归发现, 耐药数目较少、女性患者、年轻患者和病变局限等因素能够提高长期治疗有效的发生率。本研究最大的不足之处是在患者出院后的治疗为患者自服药, 无法对患者的依从性进行评估。

目前在治疗耐多药结核病中, 新的氟喹诺酮药物的疗效好于氧氟沙星和环丙沙星这一观点已被普遍接受。由此推测, 应用莫西沙星、加替沙星和左旋氧氟沙星能够获得更高的治疗有效率。^{9,15} 目前已有明显的证据表明除非患者耐药, 否则在治疗方案中加入氟喹诺酮是有益的。^{4,5}

曾经认为在治疗中加上手术治疗将会提高治疗的有效率, 因为空洞和损毁的肺组织中生存有大量

的分枝杆菌。Chan 等报道了在手术治疗后初期, 患者对治疗反应良好的机率增加, 并且这种增加有统计学意义, 但是他们未发现在生存率方面有统计学意义。⁹ 因此我们考虑对我们诊所所有的耐多药结核病患者进行手术治疗。自 1992 年以来, 我们对所有的有局部病变、心肺功能允许, 并且患者同意的病例都进行了肺部手术。但是, 对于没有发生空洞、双侧空洞、心肺功能不允许或是病人不同意手术的患者, 只应用药物治疗而不实施手术治疗。不适宜手术治疗的患者和不同意手术治疗的患者的总数足以同接受手术的患者进行统计学比较。

对于氟喹诺酮治疗反应良好的结果在之前的研究中已被详细地记录,⁵ 但是, 鉴于接受手术治疗的患者数目非常有限, 应用手术作为辅助治疗的其他益处尚不能够被评估。⁵ 本研究显示: 长期治疗有效率和累积生存率在氟喹诺酮治疗组显著提高, 特别是在第 1 组既应用氟喹诺酮治疗又实施手术治疗的患者的患者中。接受和未接受切除手术治疗的患者的长期治疗有效率分别为 83.3% 和 74.2%, 无显著性差异。累积生存率在接受和未接受切除手术治疗的患者的患者间也没有显著性差异。对所有预备进行手术的患者进行单独统计学分析, 接受手术的患者和被选作手术对象但最终未实施手术的患者之间的治疗

反应率和生存率的无显著性差异，尽管接受手术治疗的患者的长期治疗有效率看起来要高一些。此结果与 Chan 等报道的肺部手术能够提高手术后治疗的反应率的报道不一致。⁹ 但是，2 次研究中患者的情况可能没有可比性。

由此得出结论，本研究没有获得证据支持手术治疗有益于耐多药结核病的治疗。而且，从治疗前到治疗后，手术都需要很好的专家组、设施，以及医疗中心为患者提供相应水平的护理，而专家组和设施在耐多药结核病发生率高的地区常常是欠缺的。¹⁶ 在治疗方案中加入手术，会使国家的结核病控制规划复杂化，并且使治疗费用大大提高。⁷ 本文的观点仍需要大规模的研究来验证。¹³

但在另一方面，鉴于应用氟喹诺酮治疗的效果明显，因而建议应该在治疗规划中引入本药。但是，非常值得注意的是：如果没有建立和运行国家结核病规划，应用氟喹诺酮治疗的益处将会不复存在。正如利福平在短程化疗中的关键作用一样，在耐多药结核病的治疗中应用氟喹诺酮也同样的重要。应该有一个像保护利福平一样的控制规划来保存氟喹诺酮目前的治疗效果。

(黄海荣译，王雪静校)

Acknowledgements

The authors thank Dr Figen Demir for statistical analysis, and Adrian Higgs for editorial assistance. Safety data of this cohort have been published elsewhere.¹⁷

References

- Farmer P. The major infectious diseases in the world-to treat or not to treat? *N Engl J Med* 2001;345:208-210.
- Goble M, Iseman M D, Madsen L A, Waite D, Ackerson L, Horsburgh C R Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-532.
- Telzak E E, Sepkowitz K, Alpert P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;333:907-911.
- Yew W W, Chan C K, Chau C H, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;117:744-751.
- Tahaoglu K, Törün T, Sevim T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345:170-174.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348:119-128.
- Mukherjee J S, Rich M L, Socci A R, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-481.
- Leimane V, Riekstina V, Holtz T H, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365:318-326.
- Chan E D, Laurel V, Strand M J, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-1109.
- Pomerantz B J, Cleveland J C Jr, Olson H K, Pomerantz M. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:448-453.
- Kir A, İnci I, Törün T, Atasalihi A, Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:693-696.
- Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002;20 (Suppl 36):66s-77s.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- Park S K, Kim C T, Song S D. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 877-884.
- Gosling R D, Uiso L O, Sam N E, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1342-1345.
- Griffith T D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: should you try this at home? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1082-1083.
- Törün T, Gungör G, Özmen İ, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1373-1377.

自动 BACTEC 960 系统检测结核分枝杆菌药物敏感性的多中心评估分析

Multicentre evaluation of an automated BACTEC 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*

C. M. S. Giampaglia, * M. C. Martins, * G. B. de Oliveira Vieira, † S. A. Vinhas, † M. A. da Silva Telles, * M. Palaci, † A. G. Marsico, † D. J. Hadad, † F. C. Q. Mello, † L. de Souza Fonseca, † A. Kritski†

* Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, † Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, † Universidade do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

摘要

地点: 巴西东南部 3 个分枝杆菌参比实验室。

目的: 评估自动化分枝杆菌生长指示管 (MGIT) 检测结核分枝杆菌药物敏感性的能力。

设计: 用自动 BECTEC MGIT 960 (M960) 对 95 份结核分枝杆菌临床分离株进行链霉素 (SM), 异烟肼 (INH)、利福平 (RMP)、乙胺丁醇 (EMB) 的敏感性检测, 并与 BACTEC 460 (B460)、比例法 (PM)、抗性比率法 (RRM) 的检测结果进行比较, 其中 88 株以 BACTEC 460、比例法、抗性比率法中的至少两种方法获得一致结果作为最终结果, 并与 M960 的结果相比较。

结果: M960 与 B460 的符合率为 95.2%, 与 PM 为 96.6%, 与 RRM 为 93.4%; 其中与 RRM 在 SM 上符合率最低, 与 B460 在 EMB 上符合率最低。M960 结果与最终结果的符合率为 97.9%, INH 与 RMP 的符合率为 99.2%, SM 与 EMB 的符合率分别为 96.2% 和 96.9%, M960 报告结果的平均时间为 6.9 d。

结论: 与比例法和抗性比率法相比, M960 显示了极大的优势, 并且有助于患者的治疗。

关键词: 分枝杆菌, 结核; 敏感性; MGIT960; 比例法; 抗性比率法; BACTEC 460。

耐多药 (MDR) 结核病 (TB) 对结核病控制构成了严重的威胁, 尤其是 TB/HIV (人类免疫缺陷病毒) 双重感染高流行的城郊地区, 因此很有必要系统监测结核分枝杆菌对一线药物的敏感性。在大多发展中国家, 用固体培养基来检测分离株耐药与否。在固体培养基的相关方法中, 巴西经常用的是比例法 (PM) 和抗性比率法 (RRM)。

在世界卫生组织、国际防痨与肺部疾病联合会开展的耐药监测中, 优先考虑用基于罗氏培养基的 PM 进行药敏实验¹, 根据不含药与含药培养基上菌落的生长数比值, 决定耐药细菌的比例, 从而确定分离株耐药与否。当含药培养基上菌落数与不含药培养基上菌落数比值大于等于 1% 的时候, 就可判断为耐药。在 RRM 中, 将菌株的最低抑菌浓度

(MIC) 与采用同样培养基的对照菌株的 MIC 平均值进行比较, 即检测菌株的 MIC 值除以对照菌株 MIC 值就得到该菌株的耐药性比率。

使用固体培养基的药敏实验至少需要 3~5 周的时间才能报告结果,¹ 随着半自动放射 BACTEC460 (B460) 检测系统方法的引进, 报告结果所需时间大大减少, 且在过去 25 年内此方法已被作为标准的参考方法。¹⁻³

为了解决 BACTEC460 使用放射性材料、针头、缺乏系统数据管理的缺陷⁴⁻⁵, 近年来引进了几种非放射液体培养系统。在这些非放射方法中, 已经评估 BACTEC MGIT960 (M960) 检测结核分枝杆菌对四种一线药物的敏感性: 链霉素 (SM), 异烟肼 (INH), 利福平 (RMP), 乙胺丁

醇 (EMB)^{2,6-10}。但是,关于 M960 与比例法相比较的研究很少,⁶而且没有与抗性比率法相比较的研究。^{6,9,11}最近巴西以比较便宜的价格引进了 M960 系统,很有必要用当地的菌株来评估其实际性能。此研究就是在巴西的 3 个结核病参比实验室中,比较 M960 与 B460、PM、RRM 在检测分离株对 SM,INH,RMP,EMB 敏感性上的差异。

材料与方 法

地 点

此研究在巴西东南地区的 2 个大学参比实验室:里约联邦大学,结核病项目设计组,微生物实验室(实验点 1);圣埃斯皮里图联邦大学,Nucleo de doencas infecciosas,微生物实验室(实验点 3);以及州公共卫生实验室,巴西圣保罗大学生物医学科学研究所(IAL)——微生物实验室微生物细菌参比实验室(实验点 2)。这些实验室参与到巴西的结核研究网络中(REDE-TB),致力于建立多功能的临床中心,是评估结核新诊断方法的实验室体系。

细菌分离株

从 IAL 收集 100 株结核分枝杆菌的临床分离株,编号从 IAL1 至 IAL100,菌株保存在苏通加 10%甘油的带有玻璃珠的容器中,并放置于-70℃中。将冷冻的玻璃珠接种到 3 个罗氏培养基中,并分别送到 3 个实验室。根据培养的性状及经典的生化试验鉴定菌种。^{12,13}根据在 IAL 用抗性比率法药敏实验检测的既往记录结果:22 个为全敏感菌株,78 个至少对四种药物中的一种耐药。

重复性检测

在实验初期,100 个菌株中的 10 个在 3 个实验点进行了 3 次重复试验,以检测 M960 的重复性。

药物敏感性测定

在 3 个实验点都用 M960 检测的同时,在实验点 1 又用 PM 检测,在实验点 2 用 RRM,在实验点 3 用 B460 测试,传统的 PM 和 RRM 都在罗氏培养基上进行,按照标准操作程序操作,^{12,14}而 B460 和 M960 均根据厂家推荐的程序进行操作。^{13,15}

根据 M960 仪器汇报单计算检测所需的时间。

药物浓度

所有抗生素药物纯粉都由 Sigma 公司提供

(Sigma 化学公司,美国密苏里州圣路易斯),用无菌蒸馏水配置 SM,INH,EMB 的储存液,用甲醇配制 RMP 的储存液,最终浓度均为 10 mg/ml,保存于-20℃。比例法中,培养基中最终药物浓度分别为:SM:4.0 μg/ml,INH:0.2 μg/ml,RMP:40 μg/ml,EMB:2 μg/ml。抗性比率法中,培养基中最终药物浓度为:SM:3.12~12 μg/ml,INH:0.05~0.2 μg/ml,RMP:0.25~1 μg/ml,EMB:0.06~0.25 μg/ml。在 B460 方法中,所用的试剂盒 SIRE (BD 公司,美国马里兰州可克斯维尔),中药物浓度分别为:SM:2.0 μg/ml,INH:0.1 μg/ml,RMP:2 μg/ml,EMB:2.5 μg/ml。M960 系统中,SIRE 试剂盒按照标准操作程序使用,最终浓度分别为:SM:1.0 μg/ml,INH:0.1 μg/ml,RMP:1.0 μg/ml,EMB:5.0 μg/ml。

质量控制和纯度检测

用 H₃₇Rv 作为全敏感标准对照株,以检测每批含药培养基,INH 耐药株 ATCC35822,SM 耐药株 ATCC35820,RMP 耐药株 ATCC35838,EMB 耐药株 ATCC35837 也用来做质控,所有用于做 M960 检测的悬浊液都在血琼脂培养基上进行纯度测定。

数据收集与分析

用三种参考方法检测后,以其中至少 2 种方法的一致结果作为最终的结果,结果符合性的比例和检测方法的符合性都以 κ 值来计算。数据都输入 Excel2002 文件中,并用 PEPI 软件进行分析(4.04x* 版本)。

结 果

重复性分析

如表 1 所示,重复率由 3 个实验点用 M960 关键浓度检测的 10 个菌株结果决定,SM 为 90%~97%,INH 和 RMP 为 100%,EMB 为 90%~93%。

在实验点 1,30 次检测中,只有 1 个 SM 结果不一致,而 EMB 有 3 个结果不一致。

在实验点 2,SM 有 3 个结果不一致,而 EMB 有 2 个不一致。

在实验点 3,SM 有 3 个结果不一致,而 EMB 有 2 个不一致。

* 网上下载的免费软件

表 1 3 个实验点 M960 敏感性检测的重复性

实验点	药物 R/S*	第 1 次测试		第 2 次测试		第 3 次测试	
		R	S	R	S	R	S
1 [†]	SM 4/6	4	6	4	6	5	5
	INH 8/2	8	2	8	2	8	2
	RMP 6/4	6	4	6	4	6	4
	EMB 2/8	1	9	2	8	4	6
2 [‡]	SM 4/6	5	5	5	5	5	5
	INH 8/2	8	2	8	2	8	2
	RMP 6/4	6	4	6	4	6	4
	EMB 2/8	2	8	3	7	3	7
3 [§]	SM 4/6	5	5	5	5	5	5
	INH 8/2	8	2	8	2	8	2
	RMP 6/4	6	4	6	4	6	4
	EMB 2/8	1	9	2	8	1	9

* 10 个菌株都分别检测 3 次以确定敏感性, R=耐药, S=敏感。[†]里约联邦大学, 巴西里约。[‡]圣保罗大学生物医学科学研究所, 巴西圣保罗。[§]圣埃斯皮里图联邦大学, 巴西圣埃斯皮里图。

在后期的研究中, 每个实验点都测试了此 100 株, 因为污染或没有菌株生长的原因, 在结束药敏实验后, 每个点都获得了 95 株的结果, 实验点 1

去除了 IAL8、16、41、75、86 的结果, 实验点 2 去除了 IAL16、28、76、84、93 的结果, 实验点 3 去除了 IAL7、41、71、75、85 的结果。

M960 和参考方法的符合性

M960 结果与其他三种方法结果的比较见表 2。B460 和 M960 在测试 INH ($\kappa 1.00$, 95%CI=0.92-1.00) 和 RMP ($\kappa 1.00$, 95%CI=0.92-1.00) 上符合性很好, 而 SM ($\kappa 0.85$, 95%CI=0.7-0.92) 和 EMB ($\kappa 0.77$, 95%CI=0.5-0.83) 符合值略低。而 M960 与 PM, RPM ($\kappa 1.00$, 95%CI=0.92-1.00), 在测试 INH ($\kappa 1.00$, 95%CI=0.91-1.00), SM ($\kappa 0.89$, 95%CI=0.75-0.95) 的符合性比 EMB 要高些 ($\kappa 0.83$, 95%CI=0.63-0.90)。RRM 与 M960 在 RMP ($\kappa 0.87$, 95%CI=0.73-0.94), INH ($\kappa 0.89$, 95%CI=0.75-0.95) 和 SM ($\kappa 0.72$, 95%CI=0.55-0.84) 上的符合值为最低, 而 EMB 是其中符合最好的 ($\kappa 0.96$, 95%CI=0.82-0.99)。

表 2 M960 与其他三种参考方法测试 95 株的结果比较

M960	实验点 1 [*] PM			实验点 2 [†] RRM			实验点 3 [‡] BACTEC 460		
	R	S	$\kappa 0.89$, 95%CI	R	S	$\kappa 0.89$, 95%CI	R	S	$\kappa 0.89$, 95%CI
SM									
R	33	5	0.89 (0.75-0.95)	27	11	0.72 (0.55-0.84)	33	7	0.85 (0.70-0.92)
S	0	57		1	56		0	55	
INH									
R	62	0	1.00 (0.91-1.00)	58	5	0.89 (0.75-0.95)	61	0	1.00 (0.92-1.00)
S	0	33		0	32		0	34	
RMP									
R	51	0	1.00 (0.92-1.00)	52	3	0.87 (0.73-0.94)	53	0	1.00 (0.92-1.00)
S	0	44		3	37		0	42	
EMB									
R	24	3	0.83 (0.63-0.90)	27	2	0.96 (0.82-0.99)	19	7	0.77 (0.50-0.83)
S	5	63		0	66		4	65	

* 里约联邦大学, 巴西里约。[†]圣保罗大学生物医学科学研究所, 巴西圣保罗。[‡]圣埃斯皮里图联邦大学, 巴西圣埃斯皮里图。R=耐药, S=敏感, CI=置信区间

药敏试验结果的判定

综合分析三种传统方法的结果, 以两种或以上方法得出的一致结果作为该菌株的最后判定 (表 3), 从而使得作者能够系统的分析 3 个实验点所测的 88 个菌株结果: 32 个菌株对 SM 耐药, 23 个对 EMB 耐药, 56 个对 INH 耐药, 48 个对 RMP 耐药。

与最后判定结果比较分析 M960 测试的实验室符合性

表 4 列出了 3 个实验点 M960 测试结果与判定值的比较。

表 3 3 个实验点及巴西结核病研究网络中心检测得到 88 个菌株的最后结果

最后判定结果	菌株数	最后判定结果	菌株数
INH	14	SM+INH+RMP	8
RMP	8	INH+RMP+EMB	4
SM	3	SM+INH+RMP+EMB	19
SM+INH	2	敏感	21
INH+RMP	9	总计	88

INH=异烟肼; RMP=利福平; SM=链霉素; EMB=乙胺丁醇

在实验点 1, SM 的符合性为 85/88 ($\kappa 0.93$, 95%CI=0.80-0.97), INH 为 88/88 ($\kappa 1.0$, 95%CI=0.91-1.00), RMP 为 87/88 ($\kappa 0.98$, 95%CI=0.88-1.00), EMB 为 84/88 ($\kappa 0.91$, 95%CI=0.72-0.95)。

在实验点 2, SM 的符合率为 85/88 (κ 0.93, 95%CI=0.80-0.98), INH 为 87/88 (κ 0.98, 95%CI=0.87-1.00), RMP 为 87/88 (κ 0.98, 95%CI=0.88-1.00), EMB 为 86/88 (κ 0.95, 95%CI=0.80-0.98)。

在实验点 3, SM 的符合率为 84/88 (κ 0.91, 95%CI=0.77-0.96), INH 为 87/88 (κ 0.98, 95%CI=0.87-1.00), RMP 为 88/88 (κ 1.0, 95%CI=0.92-1.00), EMB 为 86/88 (κ 0.95, 95%CI=0.80-0.98)。

在 3 个实验中, SM 的符合率为 96.2% (254/264), INH 为 262/264 (99.2%), RMP 为 262/264 (99.2%), EMB 为 256/262 (97.1%)。

用 M960 检测需要的时间为 4~12d, 平均 6.9d (标准差 1.47)。在实验点 1, 平均时间是 7.5d (标准差 1.42), 在实验点 2 平均 7.1d (标准差 1.38), 在实验点 3 平均 6.2d (标准差 1.33), 而传统方法, PM 需要 28d, RRM 需要 2~20d, B460 需要 6.2d (标准差 1.33)。

表 4 M960 测试结果与判定结果的比较*

MGIT960	标准判定结果											
	SM			INH			RMP			EMB		
	R	S	κ (95%CI)	R	S	κ (95%CI)	R	S	κ (95%CI)	R	S	κ (95%CI)
<i>n</i> =	32	56		56	32		48	40		23	65	
点 1 [†]												
R	31	2	0.93 (0.80-0.97)	56	0	1.00 (0.91-1.00)	47	1	0.98 (0.88-1.00)	22	1	0.91 (0.72-0.95)
S	1	54		0	32		0	40		3	62	
点 2 [‡]												
R	32	0	0.93 (0.80-0.98)	56	0	0.98 (0.87-1.00)	48	0	0.98 (0.88-1.00)	23	0	0.95 (0.80-0.98)
S	3	53		1	31		1	39		2	63	
点 3 [§]												
R	32	0	0.91 (0.77-0.96)	55	1	0.98 (0.87-1.00)	48	0	1.00 (0.92-1.00)	23	0	0.95 (0.80-0.98)
S	4	52		0	32		0	40		2	63	

* 最后判定结果为三种传统方法 PM, RRM, B460 中两种或以上方法的一致结果。[†] 里约联邦大学, 里约, 巴西。[‡] 圣保罗大学生物医学科学研究所, 圣保罗, 巴西。[§] 圣埃斯皮里图联邦大学, 圣埃斯皮里图, 巴西。R=耐药, S=敏感, CI=置信区间

讨 论

快速获得结核分枝杆菌药敏结果的重要性在于: (1) 快速诊断耐药菌株, (2) 有效治疗病人, (3) 采取及时充分的公共卫生措施防止耐药菌株在人群中传播。^{16,17} 而且相关研究也报道了 M960 在诊断结核分枝杆菌一线药敏实验上的良好性能。¹⁸

此多中心研究的一期实验证明了 M960 在诊断耐药性上重复性高, 可靠性强, Bemer 等人也报道了 M960 良好的重复性。⁸

在 3 个实验点, 95 株 M960 检测的结果与三种传统方法的结果进行了比较, M960 与 B460 在 INH 和 RMP 检测上的符合率为 100%, 而 SM 有 7 株 (7.3%) 结果不一致, EMB 有 11 株结果不一致 (11.6%), 其他作者也报道了 B460 与 M960 符合性很好。^{2,6-11,18,19}

M960 与 PM 在 EMB 检测上符合率为 91.6, SM 为 94.7%, 同样的, 二者在检测 INH 和 RMP 上的符合率为 100%。

而 M960 与 RRM 是符合率最低的 (93.4%), 但二者在 EMB 上符合率最高, 为 97.0。

M960 与最后判定结果比较得出, INH 检测结

果只有 2 株不同, RMP 也有 2 株, SM 有 10 株, EMB 有 10 株。在文献中也有报道相似的结果。不同实验室间和一个实验室内部测 INH 和 RMP 的重复性和可靠性都很好。也可以说, 因为技术的有限性, 较难评判 SM 和 EMB 检测方法的重复性和可靠性。

当比较两种方法的时候, SM 和 EMB 结果的不一致总是大家关注的焦点, 用传统方法与 M960 比较提示, 用 M960 检测时 SM 的药物浓度稍微低些, 而 EMB 还没有找到明确答案。结果不符可能与菌株低水平的耐药有关系, 既不是因为接种或者污染的原因, 而是该菌落中耐药和敏感的亚群比例不同, 最近 Piersimoni 对此有所描述。¹⁸ 因为即使是在同一培养基检测, 小部分或者临界水平的耐药未必会产生重复性的结果。^{1,20} Alcaide 和 Sreevatsan 等人报道, 只有高水平的耐药才会产生 embB 基因的突变, 低水平的耐药不存在 embB 基因的突变。

除了培养基的制造时间和纯度外, 也要考虑接种的均一性和浓度, 因为这些都可以影响药敏的结果。污染与假耐药性有关。^{6-8,10} 在此研究中, 检查了所有菌株的污染状况, 只有未污染的才纳入结果分析中。

另外一个重要的方面就是获得敏感结果的时间。在此研究中, M960 的平均时间是 4~12d, 平

均是 6 d (标准差 1.43), 这和其他的研究相似^{6,8,10,11,19}, 3 个实验点的时间差异也不大。

此研究是首次开展的对 M960 与其他 3 个常规方法的比较, 大多数文献报道了 M960 与 B460 的比较, 有些与 PM 进行了比较, 但是没有一个是三种方法都进行了比较。^{2,6-8,23}

我们的数据表明 M960 与其他三种方法的符合性很好, 是一种快速、可靠、自动检测结核分枝杆菌是否耐一线药物的有效方法, 似乎是传统方法的一种合适而正确的替代法。

本研究在巴西东南部 3 个主要的参比实验室开展。2002 年巴西东南部结核的发病率为 50.3/100 000, 在里约地区是 90.1/100 000, 也是巴西发病率最高的地区。²⁴

M960 系统安全, 运用新的技术节省更多的劳动力; 尽管在检测时间周期上相比 B460 改进不大, 但是与 PM 和 RRM 相比, 却显示了极大的优势, 也有助于病人的治疗。

(尚美译, 刘宇红校, 王雪静审)

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the support of Becton Dickinson for providing laboratory supplies for this study.

References

- Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network; five rounds of proficiency testing, 1994 - 1998. *Int Tuberc Lung Dis* 2002;6:748-756.
- Scarpato C, Ricordi P, Ruggiero G, Piccoli P. Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460TB method. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1109-1114.
- Siddiqi S H. BACTEC 460 TB System; product and procedure manual. Sparks, MD, USA; Becton Dickinson Microbiology Systems, 1996.
- Macondo E A, Ba F, Toure-Kane N C, et al. Improvement of tuberculosis diagnosis by the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) in a developing country laboratory. *Bull Soc Pathol Exot* 2000;93:97-100.
- Palaci M, Ueki S Y, Sato D N, Telles M A S, Curcio M, Silva E A. Evaluation of Mycobacteria Growth Indicator Tube for recovery and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34:762-764.
- Adjers-Koskela K, Katila M L. Susceptibility testing with the manual mycobacteria growth indicator tube (MGIT) and the MGIT 960 system provides rapid and reliable verification of multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:1235-1239.
- Ardito F, Posteraro B, Sanguinetti M, Zanetti S, Fadda G. Evaluation of BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) automated system for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2001;39:4440-4444.
- Bemer P, Palicova F, Rüsck-Gerdes S, Drugeon H B, Pfyffer G E. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2002;40:150-154.
- Marttila H J, Marjamaki M, Viljanen M K, Soini H. Performance of BACTEC 960 Mycobacteria Growth Indicator Tube in the susceptibility testing of genetically characterized *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:757-759.
- Tortoli E, Benedetti M, Fontanelli A, Simonetti M T. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs; comparison with the radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. *J Clin Microbiol* 2002;40:607-610.
- Kontos F, Maniati M, Costopoulos C, et al. Evaluation of the fully automated Bactec MGIT 960 system for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs; a multicenter study. *J Microbiol Methods* 2004;56:291-294.
- Collins C H, Grange J M, Yates M D. Tuberculosis bacteriology organization and practice. 2nd ed. Oxford, UK: ButterworthHeinemann, 1997.
- Kent P T, Kubica G P. Public health mycobacteriology. A guide for a level III laboratory. Atlanta, GA, USA: Centers for Disease Control, 1985.
- Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Manual de bacteriologia da tuberculose. 2nd ed. Rio de Janeiro, Brazil: Ministério da Saúde, 1994.
- Becton Dickinson & Co. BBL MGIT products for the detection of mycobacteria. Cockeysville, MD, USA; Becton Dickinson Microbiology System, 1994.
- Dye C, Watt C J, Bleed D M, Hosseini S M, Raviglione M C. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA* 2005;293:2767-2775.
- Mukherjee J S, Rich M L, Socci A R, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-481.
- Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C. Current perspectives on drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex; the automated nonradiometric systems. *J Clin Microbiol* 2006;44:20-28.
- Johansen I S, Thomsen V O, Marjamaki M, Sosnovskaja A, Lundgren B. Rapid, automated, nonradiometric susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex to four first-line antituberculous drugs used in standard short-course chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:103-107.
- Madison B, Robinson-Dunn B, George I, et al. Multicenter evaluation of ethambutol susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by agar proportion and radiometric methods. *J Clin Microbiol* 2002;40:3976-3979.
- Alcaide F, Pfyffer G E, Telenti A. Role of *embB* in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2270-2273.
- Sreevatsan S, Stockbauer K E, Pan X, et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*; critical role of *embB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1677-1681.
- Rüsck-Gerdes S, Domehl C, Nardi G, Gismondo M R, Welscher H M, Pfyffer G E. Multicenter evaluation of the mycobacteria growth indicator tube for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs. *J Clin Microbiol* 1999;37:45-48.
- Ministério da Saúde. Indicadores de morbidade e fatores de risco. Brasília, Brazil: Ministério da Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br> Accessed 5 April 2007.

结核感染若干年后特异性 γ -干扰素应答减弱

Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection

T. Mori, * † N. Harada, * K. Higuchi, * Y. Sekiya, * † K. Uchimura, * T. Shimaō*

* Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, † Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, ‡ Laboratory of Immunoregulation, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan

摘要

假设: 随着时间的流逝, 结核感染者记忆性 T 细胞对特异性抗原的应答减弱。

背景: 很多证据表明特异性全血 γ -干扰素 (IFN- γ) 检测试验 Quanti-FERON-TB Gold (QFT-G) 能够检测出近期结核感染者, 并具有较高的灵敏度和特异性。

目的: 我们应用此项技术检测日本一个社区的成人人群以确定其流行病学应用价值。

方法: 1559 例参加定期体检的健康志愿者入选本研究。

结果: 40~49 岁人群 QFT-G 的阳性率为 3.1%, 50~59 岁人群的阳性率为 5.9%, 60~69

岁人群的阳性率为 9.8%。作者根据一系列研究估计 40~49 岁、50~59 岁、60~69 岁的预期结核感染率分别为 11.1%、29.6%、53.1%。预期阳性率与实际阳性率之间存在的巨大差异提示结核感染后随着时间的延长 IFN- γ 应答减弱。那些经胸部 X 线证实存在陈旧性结核病灶者阳性率大大低于 100%。

结论: 特异性 IFN- γ 应答可能在结核感染后随着时间的推移大大地减弱。需要在感染者中长期地纵向研究细胞介导的免疫动力学。

关键词: 结核感染; IFN- γ ; 诊断; 流行病学; 结核菌素皮肤试验

一个应用特异性抗原的全血 IFN- γ 试验 Quanti-FERON-TB Gold (简称 QFT-G, 由澳大利亚维多利亚, 卡内基, Cellestis 有限公司生产) 已被证实对结核感染人群和健康的年轻卡介苗接种志愿者的诊断具有高度的敏感性和特异性¹。随后, 一系列研究发现对 QFT-G 的反应能揭示不同情况下的结核近期感染²⁻⁷。然而, 随着感染时间的延长, 特别是几十年以后, 这种反应是否会发生改变至今未见报道。我们假设: 随着时间的流逝, 结核感染人群的记忆性 T 淋巴细胞对特异性抗原的反应逐渐减弱。在本研究中, 我们观察日本一个社区中高度怀疑有结核感染的中老年人对 QFT-G 的反应, 对远期感染者 QFT-G 反应阴性的临床及流行病学意义进行探讨。

材料与方法

研究对象

我们选择距离东京约 90 km 的一个农村社区居民为研究对象。在过去的 50 年中, 这个社区一直是结核病研究所进行结核病控制研究的一组研究对象。通过对该研究的书面和口头解释, 争得同意后, 每年参加村里自发组织的健康普查的人被登记。该研究得到日本东京结核病研究所伦理委员会的批准。合格研究对象的年龄被限制在 40~69 岁。

检查

询问所有的被调查者目前的身体健康情况及既往疾病史 (包括结核病)。在常规健康普查中, 进

行了胸部 X 线检查。在整个研究过程中, 由一位经验丰富的阅片人员对 100 mm \times 100 mm 的胸部 X 线片进行判读。根据它们是否为结核病灶的可能性, 胸片上有意义的发现被分为 3 组。怀疑有活动性结核病者被转诊接受进一步检查。

每位受试者被抽取 5 ml 全血进行 QFT-G 检查, 根据厂家说明书处理标本。对早期分泌抗原靶 6 (ESAT-6) 或培养滤液蛋白 10 (CFP-10) 反应达到 0.35 IU/ml 时, 被判定为 QFT-G 阳性。

用过去 45 年间保存在健康中心的结核病登记记录, 证实被研究者曾接受抗结核治疗。

感染流行率的预测

根据以前的研究, 预测受试者不同年龄组结核感染的流行情况。^{8,9}较早的研究是基于 1968 年日本一个无卡介苗接种区域的结核菌素普查结果。1968 年的研究结果和 1973 年在同一区域开展的调查结果一致。这个调查结果也适用于 30 年后的日本全人口。

应用 Styblo 等¹⁰的方法分析结核菌素普查结果, 获得特定年龄段的结核感染流行率以及每年发生结核感染风险 (ARTI) 大概趋势的方程式, p ,

$$\ln p = 2.06 - 0.112t$$

t 为公历年 1900。假定该方程式在 $t=47.5$ 至 $t=81.5$ 之间是有效的。根据观测的结核病死亡率及报告率的趋势, 假定当 t 小于 47.5 时, $\ln p = -3.219$; t 大于 81.5 时, $\ln p = -4.2155 - 0.035t$ 。40~49、50~59 和 60~69 岁年龄组感染率的计算从估算每个年龄组的 ARTI 开始, 每个年龄组取中点作为代表 (例如, 20~29 年龄组由 25 岁代表, 30~39 年龄组由 35 岁代表, 等等)。

统计方法

应用美国亚特兰大疾病预防控制中心的流行病学信息分析软件 Epi Info (版本 3.3.2) 进行 95% 可信区间 (CI) 的 2 项估计, 比较 QFT-G 的阳性率与预期感染率的差异。应用 Excel 2003 软件统计感染率和 QFT-G 反应阳性减弱的趋势。

结 果

接受研究的受试者共计 1559 人: 男性 535 例, 女性 1024 例, 平均年龄 56.9 ± 7.83 岁。没有证据显示受试者患有活动性结核病。

所有受试者的 QFT-G 阳性率为 7.1%; 阳性率从 40~49 岁年龄组的 3.1% 增加至 60~69 岁年

龄组的 9.8% (表 1)。所有年龄组预测结核感染率为 36.1%, 范围从 40~49 岁年龄组的 11.1% 到 60~69 岁年龄组的 53.1% 阳性率。每个年龄组实际观察的 QFT-G 阳性率和预测的感染率之间在统计学上均存在显著差别。

表 1 不同年龄组 QFT-G 阳性率和预测感染率

年龄组 (岁)	n	QFT-G 阳性率 (95% CI)	预测感染率
合 计	1559	7.1 (5.8-8.4)	36.1
40~49	291	3.1 (1.1-5.1)	11.1
50~59	607	5.9 (4.1-7.8)	29.6
60~69	661	9.8 (7.6-12.1)	53.1

QFT-G=QuantiFERON-TB Gold; CI=可信区间。

阳性反应程度用 IFN- γ 对抗原反应的中位数来评价。40~49 岁年龄组 ESAT-6 和 CFP-10 的中位数分别为 0.526 IU/ml 和 0.551 IU/ml, 50~59 岁年龄组分别为 0.492 IU/ml 和 0.535 IU/ml, 60~69 岁年龄组分别为 0.682 IU/ml 和 0.439 IU/ml。

分析 QFT-G 阳性率与胸部 X 线表现的相关性。胸部 X 线表现、QFT-G 的阳性率和依据相应年龄组无异常者调整后的阳性率见表 2。胸部 X 线检查异常提示存在治愈的结核病灶受试者的 QFT-G 阳性率显著高于那些无异常的受试者。此外, 以无异常的受试者为对照, 不同异常类型的 QFT-G 阳性率也有差异: 有纤维化病灶的受试者 QFT-G 阳性率最高。这可能提示胸部 X 线检查异常至少部分与结核感染有关。

表 2 QFT-G 阳性率和依据 X 线表现调整后的年龄组感染率

X 线表现	n	A QFT-阳性率 (95% CI)	B 调整后的 QFT-G 阳性率*	比值: A/B
无异常	1359	6.5 (5.8-8.4)	6.5	1
疑似结核病: 肺尖瘢痕	51	13.7 (1.1-5.1)	7.1	1.93
高度疑似结核病: 钙化, 胸膜粘连	45	11.1 (4.1-7.8)	6.9	1.50
明确结核病: 纤维化病灶	31	19.4 (7.6-12.1)	7.6	2.54

* 该比率是一个估计出来的 QFT-G 阳性率, 其假设每个类别中个体的阳性率等于每个年龄组无异常受试者的阳性率。以无异常为标准, 每个类别的年龄被调整。

QFT-G=QuantiFERON-TB Gold; CI=可信区间; TB=结核病。

从最近的感染时间起计算不同年龄组的平均感染时间, 40~49 岁年龄组是 35.2 年, 50~59 岁年龄组是 45.2 年, 60~69 岁年龄组是 51.9 年。QFT-G 阳性反应减弱的比率大约是每年 3.2%。40~49 岁年龄组 QFT-G 阳性率为 3.8%, 50~59 岁年龄组为 7.4%, 60~69 岁年龄组为 10.4%,

总体均值为 6.4%，结果见表 1。

15 例受试者（占有受试者的 1.0%）被证实 5~43 年前曾接受抗结核治疗，他们的 QFT-G 阳性率为 30% (5/15)；67% (4/6) 有细菌学证据。

讨 论

几篇文献报道结核病患者由于抗结核治疗和潜伏结核感染者由于化学预防治疗，其对 ESAT-6 和 CFP-10 反应产生 IFN- γ 的水平（包括 QFT-G 试验）会减弱¹⁶⁻¹⁸，尽管减弱的程度是可变的、也可能是暂时的¹⁷。然而，也有文献报道由于抗原刺激全血的孵育时间不同会出现不同的结果。Dheda 等报道短时间孵育只能激活效应细胞，而较长时间的孵育还可刺激记忆性 T 细胞释放 γ 干扰素。¹⁹

由于 QFT-G 仍然是一项新技术，还没有对 QFT 反应的变化进行长期的观察。本研究间接提示 QFT 反应会随着时间的推移而减弱。Ewer 等指出由于急性感染，在暴露后最多 18 个月特异性 IFN- γ 反应可能会自发地发生变化。¹⁶ 一个长期的前瞻性研究将更清楚地证实时间间隔引起反应减弱的程度和本质。

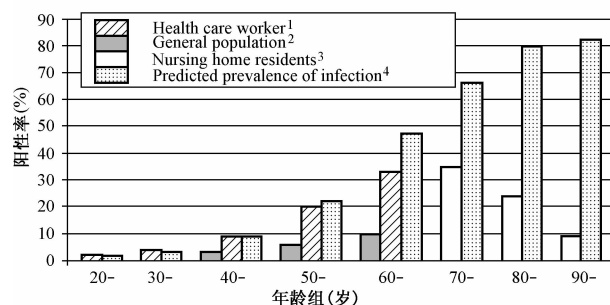
本研究是建立在流行病学基础之上的，也就是说本研究人群的感染率是根据每年的结核感染危险趋势的流行病学模型进行预测的。该模型得自 35 年前的一个观察研究，因此其有效性可能会受到质疑。本研究对象的年龄为 40~69 岁。这表明，该人群的结核感染率很大程度上取决于他们年轻时（即 1930—1960 年）的 ARTI。在那个时期 ARTI 很高（每年超过 1%），那些年报道的结核病死亡率可支持这一点：结核病死亡率从 1930 年的 186/10 万到 1944 年的 235/10 万，至 1960 年降到 34/10 万。直至 1980 年左右，ARTI 才急剧下降，随后下降较缓慢，最近为 0.03%。结核病流行病学指数呈现线性和有规律的趋势，例如这时期结核病的死亡率和报告率与 ARTI 的趋势相平行，从而支持这个 ARTI 估计的总体有效性。

因此，即使近几年我们估计的 ARTI 不是很准确，高估一些或低估一些，但最近几年感染率预测的变化不足以影响我们的结论。

结核病报告率是支持依据年龄估计的感染率高的间接证据；各年龄组的感染率分别为 13.3/10 万、19.5/10 万及 25.5/10 万（包括各种类型的结核病，其中约有 60% 的病例是经细菌学证实的）²¹。由 QFT-G 阳性获得的低感染率是难以合理地解释如此高的报告率。

不同人群中按年龄分组统计的 QFT-G 阳性率的比较图如下所示。研究中的卫生保健工作者包括在医院结核病房和门诊工作的护士和其他人员，他们的 QFT-G 阳性率明显高于普通人群，这是因为他们职业上与传染源密切接触。一份研究报告指出，日本护士结核病的发病率比普通女性高 2.3 倍。²⁴ 虽然在卫生保健部门的卫生保健工作者由于职业的关系接触传染源导致 QFT-G 阳性恢复或增强，但卫生保健工作者的 QFT-G 阳性率与估计的感染率之间的差异提示结核感染后 QFT-G 阳性存在减弱趋势。

研究过程中我们由一个人仔细阅读胸部 X 光片，以保证判读结果的一致性，结果发现那些胸片表现异常的结核病痊愈患者比没有发现异常情况者的 QFT 阳性率高。然而，QFT 阳性与胸片结核表现之间的相关性可能支持判读的准确性。此外，那些胸片表现很可能是结核病灶的受试者 QFT 阳性率较低，只有 19%。然而根据 1973 年²⁵ 冲绳岛的流行病学调查结果显示，那些胸片检查有结核病疑似病灶、从未接种过卡介苗的人群的结核菌素阳性率却为 71%。



来源：1 Harada 等²²；2 正在开展的研究；3 Suzuki 等²³；4 正在开展的研究。QFT-G = QuantiFERON-TB Gold。

图 1 在所选择的人群中各年龄组 QFT-G 阳性率与预测的结核感染率的比较

Suzuki 等在日本一家疗养院对已经感染结核菌的老年居民（平均年龄 80 岁）同时使用结核菌素皮肤实验 (TST) 和 QFT 进行检测，TST 阳性率是 60.6% (40/66)，明显低于预期的结核感染率。然而如图所显示，QFT 阳性率是 22.7% (15/66)，显著低于 TST 的阳性率 (χ^2 19.5, $P < 0.000$)。这表明 TST 的反应性比 QFT-G 反应持续的时间更长，应考虑 QFT-G 的减弱现象。

许多研究发现由于感染而出现 TST 阳性转变后，不知是治疗的原因²⁷，还是自然产生的²⁸，TST 反应会出现减弱或阴转²⁶。然而总体来讲，TST 反应减弱似乎不会达到 OFT 的程度。

Diel 等也提出 TST 反应可能持续更长时间，并

提出可能是由于纯蛋白衍化物和特异性抗原作用的差异所致,因此,QFT-G依赖于抗原介导的效应T细胞的存在,检测近期感染或活动性感染;而TST是通过激活中心记忆性T细胞反应,检测以前的、休眠的感染⁵。如果该假设成立的话,我们就能够更准确地鉴定近期的感染,并且有益于潜伏结核感染者的治疗,特别是近期感染的中老年人的治疗。

任何能够鉴别远期感染和近期感染的新方法,无论是应用新的抗原或是新的IFN- γ 测定法,都将有益于结核病流行病学的研究,例如监测和研究感染发病的风险性,而通过TST是不可能可靠、有效地获得。

(王博译,梁艳安慧茹吴雪琼校,王雪静审)

Acknowledgements

The authors are very grateful to Ms E Ogawa, Public Health Nurse of Azuma Village, Gunma Prefecture, Japan, for her invaluable cooperation that made this study possible. The study was funded by the Research Grant of the Emerging-Reemerging Infectious Diseases Study Projects (T Mori, PI) for FY 2003, Ministry of Health, Labour and Welfare.

References

- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
- Ravn P, Munk M E, Andersen A B, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 491-496.
- Kang Y A, Lee H W, Yoon H I, et al. Discrepancy between tuberculin test and whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756-2761.
- Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 65-69.
- Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forßbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006; 7: 77.
- Harada N, Mori T, Shishido S, Higuchi K, Sekiya Y. Usefulness of a novel diagnostic method of tuberculosis infection, QuantiFERON[®] TB-2G, in an outbreak of tuberculosis. *Kekkaku* 2004; 79: 637-643. [Japanese with notes in English]
- Funayama K, Tsujimoto A, Mori M, et al. Usefulness of QuantiFERON TB-2G in contact investigation of a tuberculosis outbreak in a university. *Kekkaku* 2005; 80: 527-534. [Japanese with notes in English]
- Mori T. Epidemiological analysis of tuberculosis in Okinawa. *Kekkaku* 1971; 46: 357-364. [Japanese with notes in English]
- Mori T. Problems of tuberculosis infection in Japan. *Kekkaku* 1988; 63: 339-348. [Japanese with notes in English]
- Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. *Bull Int Union Tuberc* 1969; 42: 5-104.
- Pathan A A, Wilkinson K A, Klenerman P, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001; 167: 5217-5225.
- Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, Amicosante M, Girardi E, Goletti D. Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 754-756.
- Nicol M P, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1301-1308.
- Aiken A M, Hill P C, Fox A, et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 66.
- Aoki M, Aman K, Yoshiyama T, et al. Change in QuantiFERON-TB-2nd Generation response in the course of chemotherapy of tuberculosis. *Kekkaku* 2006; 81: 277. [Japanese]
- Ewer K, Millington K A, Deeks J J, Alvarez L, Bryant G, Lalrani A. Dynamic antigen-specific T-cell responses after pointsource exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 831-839.
- Chee C B, Khinmar K W, Gan S H, Barkham T M, Pushparani M, Wang Y T. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *M. tuberculosis*-specific antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 282-287.
- Higuchi K, Harada N, Mori T. Effect of isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis on whole blood interferon- γ responses. *Respirology* 2007 (in press).
- Dheda K, Udawadia Z F, Huggett J F, Johnson M A, Rook G A. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curt Opin Pulm Med* 2005; 11: 195-202.
- Mori T. Recent trends in tuberculosis in Japan. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 566-568.
- Ministry of Health, Labour & Welfare. Statistics of tuberculosis 2004. Tokyo, Japan: Japan Anti-Tuberculosis Association, 2004.
- Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 442-448.
- Suzuki K, Onozaki I, Shimura A, Harada N, Mori T. QuantiFERON[®]-TB-2nd Generation in the elderly persons. *Kekkaku* 2004; 79: 200. [Japanese]
- Yamauchi Y. Tuberculosis risk of female nurses in Japan. Analysis of the TB Surveillance Data. *Kekkaku* 1999; 74: 819-821. [Japanese]
- Government of Okinawa. Tuberculosis prevalence survey report. Okinawa, Japan: Government of Okinawa, 1973.
- Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
- Houk V N, Kent D C, Sorensen K, Baker J H. The eradication of tuberculosis infection by isoniazid chemoprophylaxis. *Arch Environ Health* 1968; 16: 46-50.
- Grzybowski S, Allen E A. The challenge of tuberculosis in decline. A study based on epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 707-720.

1996—2005 年西班牙加利西亚省结核病流行病学

Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 1996—2005

E. Cruz-Ferro, E. Fernández-Nogueira

Galicia Programme for the Prevention and Control of Tuberculosis, Government of Galicia, Santiago de Compostela, Spain

摘要

地点: 西班牙加利西亚省

目的: 描述 1996—2005 年间, 加利西亚省 10 年的结核病流行病学进展及特点。

设计: 利用加利西亚省结核病登记中心的数据进行的一项描述性和观察性的回顾性研究。

结果: 加利西亚省的结核病发病率从 1996 年的 72.3/10 万下降至 2005 年的 37.7/10 万, 平均年递降率为 7.0%。2005 年, 51.6% 的结核病患者年龄在 15~44 岁之间, 61.6% 为男性, 59.2% 为单纯性肺结核。在肺结核患者中, 63.4% 未发现空

洞病变, 50.3% 为痰涂片阳性, 77.3% 为培养阳性。4.4% 的结核病患者感染了 HIV, 3.5% 为吸毒者, 3% 为移民。将 80% 的痰涂片阳性病人作为指示病例, 对其至少 1 名接触者进行了筛查。治疗成功率接近 90%。

结论: 自结核病控制规划实施以来, 加利西亚省的结核年发病率逐步下降, 但仍然高于西班牙的其他地区及周边国家, 结核病控制工作还需进一步加强。

关键词: 结核; 规划; 流行病学; 进展

结核病仍然是公共卫生的一个潜在威胁。为确保对结核病的有效控制, 需要开展国家及全球的结核病流行病学监测。根据世界卫生组织的报道¹, 2004 年新发生结核病患者 900 万例, 200 万人死于结核病, 使得结核病在导致成年人死亡的传染性疾病中居第 2 位。

由于西班牙没有制定国家结核病控制规划, 因此对全国的结核病流行病学状况不清楚。另一方面, 国家的义务性疾病报告系统 (CDN) 也没有很好地使用²⁻⁴: 例如 2004 年, 肺结核的报告发病率为 16.4/10 万⁵, 而估算的实际发病率为 25/10 万⁶。

加利西亚省所获得的结核病相关数据的质量和数量不令人满意。1990 年以前, CDN 系统对病例进行数字化分类, 但此后疾病报告变得有名无实, 这使得对监测数据的分析解释更加困难。自 1986 年以来, 结核病发病率开始上升, 这与在其他国家, 特别是美国相一致, 并且与人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合症 (HIV/AIDS) 的流行相符^{7,8}。CDN 系统的漏报较为严重: 例如 1989 年开

展的有关抗结核药品消耗的研究显示, 结核病发病率接近 72/10 万, 而 CDN 系统的报告数据则为 37.2/10 万⁹。

为解决这一问题, 到 1994 年底, 加利西亚省卫生局制定了结核病预防控制规划 (GPPCT), 要求结核病预防控制机构 (TBUs) 开展结核病筛查和病例随访等工作。

GPPCT 的目的是将结核病死亡率、患病率及其传播降低到一定水平, 使得结核病不再是加利西亚自治区的公共卫生问题, 具体目标是: 在规划实施的 6 年之内, 肺结核病发病率的年递降率达到 10%。

根据 1998 年 12 月 4 日加利西亚省通过的有关结核病监测系统的法律¹⁰, 自治区内的所有开业医生必需通过结核病预防控制机构向加利西亚结核病登记中心 (GTR) 报告所有的结核病病例, 以及患者的治疗随访和治疗转归信息, 接触者的筛查、随访和最终的预防性治疗结果。

利用从加利西亚结核病登记中心 (GTR) 获

得的流行病学数据, 规划为获得有关结核病真实演化过程的非常详细的信息提供了一个机会。本研究的目的是分析在 1996—2005 年的 10 年间, 加利西亚结核病预防控制规划 (GPPCT) 对结核病流行病学的影响, 并描述加利西亚结核病的流行病学状况及主要特征。

研究人群及方法

加利西亚位于西班牙的西北部, 占地面积 29 574.4 平方公里, 人口为 2 762 198, 人口密度为 93.4 人/平方公里。全省分为 7 个卫生区域, 每个区均设置一个结核病预防控制机构 (TBU)。

本研究是以加利西亚结核病登记中心的流行病学数据为基础, 进行的一项回顾性、描述性和观察性研究, 数据信息来源包括: 1) 从加利西亚结核病监测系统报告病例中获得被动病人发现的信息; 2) 使用登记资料和现有档案 (来自微生物学检查部门、病理学检查部门、药房和其他部门、医院的住院登记、接触者筛查登记, 以及戒毒机构、艾滋病和死亡登记) 获得未报告病例的信息。研究期限为 1996 年 1 月 1 日—2005 年 12 月 31 日。

结核病病例的定义为具有疑似结核病体征和症状, 抗结核治疗 1 个月以上的患者和/或结核分枝杆菌培养阳性的患者。

流行病学调查中所使用的流行病学、临床以及微生物学变量均与加利西亚结核病预防控制规划一致。结核病分类及治疗转归的定义均遵循国际标准¹¹, 这些标准也已经被纳入到加利西亚结核病预防控制规划指南中⁹。其他定义规定如下:

- 新发: 从未接受过抗结核治疗或服用抗结核

药物不到 1 个月。

- 复发: 既往治愈或完成疗程的结核病人, 现在被诊断为细菌学阳性 (痰涂片或培养阳性) 结核病患者。

- 返回: 中断治疗 2 个月及以上又重新接受治疗的菌阳病人。

- 初治失败: 初始治疗失败后开始采用复治方案治疗者。

- 慢性病例: 复治方案结束时的菌阳病人。

为计算 (新发和复发病例) 发病率, 采用公共卫生信息服务中心 (加利西亚省政府卫生局的公共卫生执委会) 的 1996—2005 年人口普查数据作为分母 (/10 万人口)。采用所选变量的频数分布进行描述性分析。

结 果

加利西亚结核病预防控制规划对所有结核病病例 (肺结核和肺外结核) 的登记方法很特别, 包括了报告病例和漏报病例, 这使得我们可以深入地探究结核病的演化过程。本研究更加详尽地展示了最后 1 年 (即 2005 年) 的研究结果; 整个 10 年 (1996—2005 年) 期间的结核病发展趋势和特征包含在相关的图表中。

病例数和发病率

结核病患者总例数从 1996 年的 2030 例下降到 2005 年的 1052 例, 下降了 48%, 年递降率为 7.0%。相对于所有登记的病例数而言, 报告至 GPPCT 的病例的百分比逐渐升高。表 1 显示了漏报病例的发现途径及其在研究期间的变化情况。

表 1 1996—2005 年西班牙加利西亚不同途径发现结核病例的情况

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
报告病例	42.1	50.2	58.5	62.6	65.4	67.5	74.2	77.0	75.6	75.9
未报告病例										
药房	2.8	1.7	1.5	1.3	1.0	1.4	1.9	0.9	0.6	0.4
病理部门	2.5	2.4	2.2	1.7	1.6	1.6	1.1	1.0	1.1	0.5
微生物学部门	16.5	15.5	13.4	15.1	13.4	14.3	11.4	10.4	10.6	8.7
医院住院登记本	9.6	8.3	7.5	6.5	4.4	3.4	3.2	1.4	2.2	3.2
病人接触者	6.6	5.8	6.2	6.1	4.6	6.8	5.7	5.3	5.2	5.3
戒毒机构	—	—	—	0.3	0.2	—	—	0.1	0.1	0.3
其他机构	19.9	16.0	10.8	6.4	9.6	4.9	2.5	4.0	4.6	5.7
不详	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—

2005 年登记的所有结核病病例中, 新发和复发病例分别占 91.1% 和 7.9%, 返回病例占 1.0%, 慢性或失败病例占 0.1%。其他年份的相应百分比均与之相似。

10 年期间, 给予治疗 (包括初治和复治) 的结核病例数降至 943 例, 结核发病率亦从 1996 年的 72.3/10 万降至 2005 年的 37.7/10 万, 肺结核和涂阳肺结核显示出相似的趋势 (图 1)。

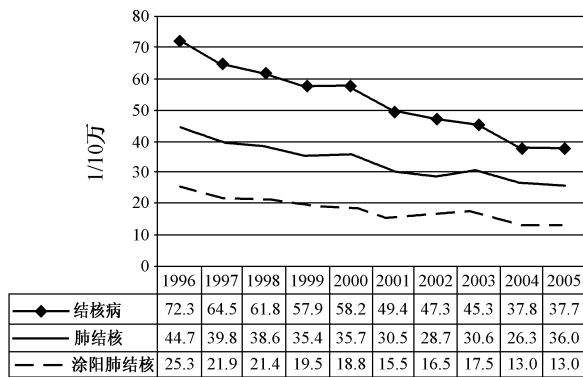


图1 1996—2005年西班牙加利西亚省的结核病、肺结核和涂阳肺结核每10万人口发病率

2005年, 15~44岁年龄组病例占51.6%, 男性占61.6%。这些比例在10年研究期间保持稳定。

图2显示了1996和2005年结核发病率随年龄组变化的趋势。1996年, 15~24岁年龄组的发病率最高(101.3/10万), 而2005年, 74岁及以上年龄组的发病率最高(52.5/10万)。

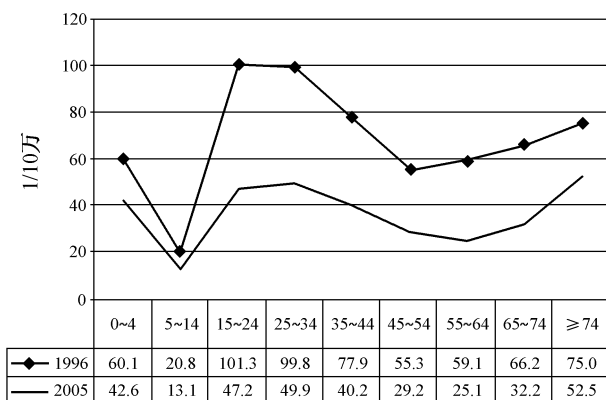


图2 1996和2005年, 西班牙加利西亚省不同年龄组每10万人口结核发病率

结核病例的特征

根据世界卫生组织的分类方法, 2005年, 59.2%的病例为单纯性肺结核, 30.9%为肺外结核, 其余的则同时患有肺结核和肺外结核。10年的研究结果显示, 结核病的主要发病部位是肺部, 其次为胸膜和外周淋巴结, 其余部位者较少。

在诊断时, 肺结核病人最常见的影像学表现为无空洞性病变(2005年该类病例占63.4%); 34.9%有空洞性损害, 1.7%X线胸片表现正常。

2005年, 50.3%的肺结核病例为痰涂片阳性, 确诊的肺结核病例为77.3%。同年确诊的肺外结核病人的比例为40.6%。

1998年, 加利西亚成立了结核分枝杆菌参比实验室, 最初主要是高危人群进行药物敏感性试验

(DST)⁹, 从2004年7月起, 则开始对所有结核病人进行药物敏感性试验。该实验室符合WHO制定的针对耐药研究的所有质控要求¹²。1999—2005年间, 在所有接受药敏试验的结核病人中, 对四种一线药物均敏感菌株的比例分别为86.0%、86.8%、85.1%、89.8%、88.6%、87.6%和92.7%。世界卫生组织/国际防痨和肺病联合会全球抗结核药物耐药性监测项目显示, 初治和复治结核病人的耐多药率(MDR-TB)分别为1.4%和7.5%¹³。表2显示了2005年的耐药率¹⁴。

表2 2005年西班牙加利西亚省的耐药流行情况

	初治 n (%)	复治 n (%)	合计 n (%)
有培养结果的总病人数	620	73	693
有药敏试验(DST)结果的病人数	566	68	634
耐药			
异烟肼(H)	20 (3.5)	5 (7.4)	25 (3.9)
利福平(R)	1 (0.2)	1 (1.5)	2 (0.3)
乙胺丁醇(E)	0	1 (1.5)	1 (0.2)
链霉素(S)	22 (3.9)	6 (8.8)	28 (4.4)
合计	37 (6.5)	9 (13.2)	46 (7.3)
单耐药			
单耐异烟肼(H)	14 (2.5)	2 (2.9)	16 (2.5)
单耐利福平(R)	0	0	0
单耐乙胺丁醇(E)	0	1 (1.5)	1 (0.2)
单耐链霉素(S)	17 (3.0)	3 (4.4)	20 (3.2)
合计	31 (5.5)	6 (8.8)	37 (5.8)
耐多药 ^{a)}			
H+R	1 (0.2)	0	1 (0.2)
H+R+S	0	1 (1.5)	1 (0.2)
H+R+E	0	0	0
H+R+E+S	0	0	0
合计	1 (0.2)	1 (1.5)	2 (0.3)
多耐药			
H+E	0	0	0
H+S	5 (0.9)	2 (2.9)	7 (1.1)
E+S	0	0	0
H+S+E	0	0	0
R+E	0	0	0
R+S	0	0	0
R+E+S	0	0	0
合计	5 (0.9)	2 (2.9)	7 (1.1)
总计			
敏感病人总例数	529 (93.5)	59 (86.8)	588 (92.7)
耐任一药物的总病例数	37 (6.5)	9 (13.2)	46 (7.3)
耐多药总病例数	1 (0.2)	1 (1.5)	2 (0.3)
耐一种药物的病例数	31 (5.5)	6 (8.8)	37 (5.8)
耐二种药物的病例数	6 (1.1)	2 (2.9)	8 (1.3)
耐三种药物的病例数	0	1 (1.5)	1 (0.2)
耐四种药物的病例数	0	0	0

a) 无病例符合超级耐药(XDR-TB)的定义¹³。DST=药物敏感性试验; H=异烟肼; R=利福平; E=乙胺丁醇; S=链霉素; MDR-TB=耐多药结核病

自1998年以来, 共登记了60例耐多药病例。这些病例均由加利西亚耐药结核病人管理委员会进行定期访视管理¹⁵。对其中的32例进行了分子生

物学研究,结果显示有 30 个病例可归类于 4 个遗传簇,分别为 11 例、7 例、9 例和 3 例病人;其余 2 例病人则属于单独型。

高危人群的结核病

HIV 阳性者、吸毒者 (DU) 以及 HIV 阳性吸毒者,被归类于高危人群。在加利西亚,结核病人的 HIV 感染率从 1996 年至 2005 年分别为 9.5%、7.9%、5.4%、5.8%、4.9%、6.1%、3.5%、4.9%、5.8% 和 4.4%,结核病人的吸毒比例分别为 8.2%、5.2%、4.4%、4.7%、4.2%、3.7%、2.2%、3.4%、4.2% 和 3.5%。至于移民,2005 年登记的结核病人中仅有 3% 为非加利西亚出生者。图 3 显示了这 3 组高危人群的结核病人数量变化。

1996—2004 年的治疗完成情况

由于加利西亚结核病人的治疗成功率接近 90%,

表 3 西班牙加利西亚省 1996—2004 年间接接受治疗的结核病例治疗转归

	1996 n (%)	1997 n (%)	1998 n (%)	1999 n (%)	2000 n (%)	2001 n (%)	2002 n (%)	2003 n (%)	2004 n (%)
治疗成功	1677(82.6)	1541(85.0)	1502(87.2)	1391(86.9)	1396(86.8)	1212(89.1)	1146(88.0)	1103(87.3)	921 (87.3)
细菌学治愈*	150 (7.4)	193 (10.6)	186 (10.8)	178 (11.1)	222 (13.8)	211 (15.5)	215 (16.5)	233 (18.4)	166 (15.7)
完成疗程#	1527(75.2)	1348(74.3)	1316(76.4)	1213(75.8)	1174(73.0)	1001(73.6)	931 (71.5)	870 (68.8)	755 (71.6)
不良治疗结局	176 (8.7)	136 (7.5)	86 (5.0)	83 (5.2)	88 (5.5)	59 (4.3)	68 (5.2)	56 (4.5)	52 (4.9)
丢失¥	36 (1.8)	38 (2.1)	20 (1.2)	20 (1.3)	17 (1.1)	10 (0.7)	16 (1.2)	13 (1.0)	13 (1.2)
失访@	117 (5.8)	72 (4.0)	24 (1.4)	12 (0.8)	5 (0.3)	5 (0.4)	6 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.4)
迁出&	12 (0.6)	20 (1.1)	27 (1.6)	22 (1.4)	24 (1.5)	15 (1.1)	10 (0.8)	13 (1.0)	12 (1.1)
结果不详	11 (0.5)	6 (0.3)	15 (0.9)	29 (1.8)	42 (2.6)	29 (2.1)	36 (2.8)	36 (2.8)	23 (2.2)
死亡	177 (8.7)	137 (7.6)	135 (7.8)	126 (7.9)	125 (7.8)	89 (6.5)	89 (6.8)	96 (7.6)	82 (7.8)
死于结核病!	40 (2.0)	37 (2.0)	27 (1.6)	31 (1.9)	20 (1.2)	11 (0.8)	12 (0.9)	17 (1.3)	8 (0.8)
死于非结核病**	137 (6.8)	100 (5.5)	108 (6.3)	95 (5.9)	105 (6.5)	78 (5.7)	77 (5.9)	79 (6.3)	74 (7.0)
合计	2030	1814	1723	1600	1609	1360	1303	1255	1055
督导治疗	99 (4.9)	140 (7.7)	138 (8.0)	197 (12.3)	227 (14.1)	234 (17.2)	214 (16.4)	197 (15.7)	205 (19.4)

* 病人完成疗程且治疗期间已被证实痰菌阴转;

病人完成疗程但无证据表明细菌学治愈;

¥ 病人中断治疗 2 个月或以上,或服药剂量少于应服用剂量的 80%;

@ 病人无法被结核病机构追踪;

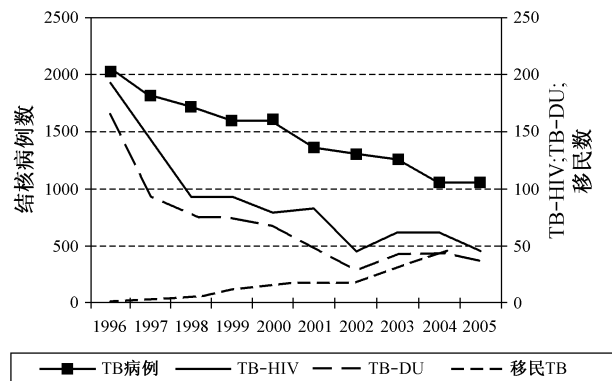
& 病人迁至其他地区,且治疗结果未知;

! 病人的主要死因为结核病;

** 病人在治疗结束前死于除结核病以外的其他原因。

根据有关特殊公共卫生措施的法律规定¹⁶,卫生行政部门必要时可以强制涂片阳性病人进行治疗。自 2000 年以来,共有 12 例病人被强制入院,2 例病人在门诊进行严格的监督治疗,1 例病人则被隔离在家。

1996—2004 年间接接受治疗病人(排除非结核死亡、迁出和最终治疗情况不明者)的治疗成功率分别为 89.2%、91.0%、94.6%、93.8%、



TB=结核; HIV=人类免疫缺陷病毒; DU=吸毒者。

图 3 加利西亚省 HIV 感染者、吸毒者以及移民人群的结核病例数

因此只对那些可能治疗依从性不好的病例进行督导治疗。志愿者参与结核病预防控制机构的督导工作。表 3 中列出了 1996—2004 年间接接受治疗病人的数据和治疗转归。

94.3%、95.7%、94.2%、93.5% 和 95.0%。

接触者追踪

2005 年,对 80.8% 的涂阳指示病例的至少 1 名接触者进行了筛查,共筛查了 9347 名接触者,其中 105 例新病人因此得到了早期诊断。

在 10 年的研究期间,每年进行结核菌感染检测的人数大约为 11000 人,其中 1/3 已经感染结核

菌。1996—2004 年间, 预防性化疗的完成率分别为 49.1%、55.2%、52.8%、51.2%、59.1%、52.7%、56.5%、53.3% 和 61.0%。

表 4 显示了 1996—2005 年间加利西亚所有结核病人的主要特征。

表 4 1996—2005 年西班牙加利西亚省结核病人的主要特征 *

	1996 N=2030 n (%)	1997 N=1814 n (%)	1998 N=1723 n (%)	1999 N=1600 n (%)	2000 N=1609 (%)	2001 N=1360 n (%)	2002 N=1303 n (%)	2003 N=1255 n (%)	2004 N=1055 n (%)	2005 N=1052 n (%)
性别, 男	1253(61.7)	1091(60.1)	1061(61.6)	960(60.0)	987(61.3)	825(60.7)	782(60.0)	724(57.7)	661(62.7)	648(61.6)
年龄, 岁										
0~14	122(6.0)	123(6.9)	104(6.0)	102(6.4)	105(6.5)	94(6.9)	77(5.9)	83(6.6)	58(5.5)	70(6.7)
15~24	449(22.1)	390(21.5)	360(20.9)	299(18.7)	295(18.3)	255(18.8)	272(20.9)	212(16.9)	171(16.2)	152(14.4)
25~44	706(34.8)	653(36.0)	605(35.1)	591(36.9)	531(33.0)	492(36.2)	435(33.4)	463(36.9)	407(38.6)	391(37.1)
45~64	377(18.6)	316(17.4)	300(17.4)	296(18.5)	315(19.6)	241(17.7)	240(18.4)	231(18.4)	210(19.9)	192(18.2)
≥65	356(17.5)	321(17.7)	348(20.2)	308(19.3)	358(22.3)	276(20.3)	279(21.4)	266(21.2)	209(19.8)	247(23.5)
病变部位										
肺结核	1206(59.4)	1085(59.8)	1021(59.3)	952(59.5)	966(60.0)	795(58.5)	738(56.6)	750(59.8)	614(58.2)	623(59.2)
肺外结核	671(33.1)	594(32.8)	546(31.7)	530(33.1)	535(33.3)	451(33.2)	446(34.2)	404(32.2)	360(34.1)	325(30.9)
肺结核合并肺外结核	153(7.5)	135(7.4)	156(9.1)	118(7.4)	108(6.7)	114(8.4)	119(9.1)	101(8.1)	81(7.7)	104(9.9)
痰标本细菌学检查 [#]										
AFB 涂片阳性	761(57.7)	674(58.9)	648(58.2)	592(58.3)	561(55.3)	463(55.1)	497(61.2)	484(60.9)	349(53.2)	362(54.3)
培养阳性	900(68.2)	806(70.4)	840(75.5)	787(77.5)	764(75.4)	659(78.4)	652(80.3)	681(85.7)	545(83.1)	542(81.3)
胸部 X 光片 [§]										
正常	50(3.68)	34(2.8)	40(3.4)	27(2.5)	29(2.7)	25(2.8)	14(1.6)	27(3.2)	12(1.7)	12(1.7)
异常										
无空洞性损害	776(57.1)	714(58.5)	680(57.8)	653(61.0)	653(60.8)	584(64.3)	533(62.2)	491(57.7)	409(58.8)	461(63.4)
有空洞性损害	470(34.6)	434(35.6)	417(35.4)	359(33.6)	367(34.2)	289(31.8)	307(35.8)	325(38.2)	272(39.1)	254(34.9)

* 因数据缺失, 有些百分比相加不等于 100%;

[#] 年龄 ≥ 15 岁的肺结核病人;

[§] 肺结核病人的胸部 X 光片;

TB= 结核病; AFB= 抗酸杆菌

讨 论

目前, 西班牙尚未建立国家结核病控制规划。因此, 各自治区负责自己辖区的结核病控制工作。但由于许多地区没有结核病控制规划或规划不够完善, 病例报告和数据收集系统也千差万别。因此, 大多数地区没有关于全部结核病例治疗完成率的数据, 也没有实施直接督导化疗¹⁷。这些控制规划无论在结构上还是在制定规则上都不统一, 因而给病人登记、数据比较和分析病人的转归带来很大困难。

加利西亚的结核病发病率在明显下降, 虽然与巴塞罗那 (2003 年为 31.8/10 万)、伦敦 (2005 年为 46.3/10 万) 这样的大都市类似^{8,9}, 但仍高于其他工业化国家¹。

加利西亚结核发病率的年递降率高于欧盟和西欧, 后者 2000—2004 年结核病发病率的年递降率为 4.7%²⁰, 也高于经济、卫生水平和控制规划相似的其他人群, 如巴塞罗那 (1999—2003 年为 4.6%)¹⁸, 巴伦西亚 (1998—2004 年为 5.0%) 以

及纳瓦拉 (1994—2003 年为 2.3%)²², 与 Cataluna (2003—2004 年为 7.8%) 相似²³。由 Caminero 等人进行的研究显示, 1991—1999 年西班牙全国的结核病发病率年递降率为 5.1%²⁴。在美国, 近些年这个率更低, 1993—2000 年间的年递降率为 7.3%, 2000—2006 年间为 3.8%²⁵。

在大多数欧盟和西欧国家, 本土出生和移民人群的病例报告变化趋势存在差异。1998 至 2004 年, 在 16 个数据较为稳定的国家, 其本地出生人群的结核病例数的平均年递降率 (7.6%) 高于移民人群 (0.2%), 从而使移民病例数所占的比例从 30% 增高至 40%²⁰。尽管加利西亚合法移民中的结核病人人数也有类似的增加, 但移民中结核病人人数所占的比例仍然很低。然而, 在未来几年内, 这一比例可能会明显升高。因为西班牙正在成为一个移民输入国, 大多数移民来自结核病发病率高于加利西亚的低收入国家^{26,27}。

加利西亚年轻成年人中的病例高峰与已经建立了良好结核病控制规划的国家差异很大, 但与巴塞罗那、欧联盟和西欧, 以及瓦伦西亚、纳瓦拉和

Cataluna 自治区非常相似^{18,20-23}。病变部位、胸部 X 片特征、确诊率和耐药水平与其他人群也非常相似^{18,21,23,28}，耐多药率现达到世界卫生组织近期研究公布的平均值¹²。

感染 HIV 的结核病人的比例表现出明显的下降趋势，始终低于 10%，自 1998 年以来波动在 5% 左右，明显低于西班牙的其他地区^{18,21,23,28,29}，与欧盟和西欧相似²⁰。

加利西亚结核病人的治疗成功率高于其他国家报告的结果^{18,21,23,28,29} 和世界卫生组织设立的目标³⁰，这主要是对治疗依从性差的高危病人实施督导的结果。

尽管巴塞罗那和 Cataluna 自治区不能提供有关结核菌感染者预防性治疗结果的数据（加利西亚的预防性治疗同样不令人满意），但加利西亚对涂阳肺结核病人接触者筛查的比例与巴塞罗那相似¹⁸，高于 Cataluna²³；然而，不能除外这一信息报告不足的可能性。

总而言之，加利西亚的结核病年发病率在逐渐下降，但它仍高于其他欧盟和西欧国家。因此，有必要进一步加强结核病控制工作。同时，近年来结核病发病率的下降速度在减慢。尽管我们已经知道下降速度会低于预期，就像在其他国家（例如美国²⁵）看到的那样，但这引起了人们对结核病控制进程是否将停滞的关心。

近年来，结核病的特征（病变部位、影像学特征、微生物学特征等）相对稳定或逐步有所提高（合并感染、治疗成功等），证明了数据的正确性。

移民人口增长，未来几年其数量可能会进一步增加；因此，根据这些人群的特征，调整所有结核病预防和控制措施非常重要。

目前的流行病学状况充分说明了早期诊断、保持高治疗成功率、接触者筛查以及对结核病高危人群进行预防性治疗的重要性。

（李波译，贺晓新校，王雪静审）

Acknowledgements

The authors would like to thank all those working in collaboration with the Galicia Tuberculosis Programme, especially the seven TBUs and the mycobacteria laboratories in Galicia.

References

- 1 World Health Organization. WHO report 2006. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2006. 362. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- 2 Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain. Tuberculosis and Respiratory Infection Working Group (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery). Epidemiological trends of tuberculosis in Spain from 1989 to 1992. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 522-528.
- 3 Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin [Barcelona]* 1995; 105: 703-707.
- 4 Caminero J A. Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 371-374.
- 5 Centro Nacional de la Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2004. Madrid, Spain; Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España, 2005.
- 6 World Health Organization. WHO report 2005. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2005. 349. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
- 7 Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745-749.
- 8 Frieden T R, Fujiwara P I, Washko R M, Hamburg M A. Tuberculosis in New York City turning the tide. *N Engl J Med* 1995; 333: 229-233.
- 9 Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. Programa galego de prevención e control da tuberculose. Documentos Técnicos de Saúde Pública. Serie A. N°13. Santiago de Compostela, Spain; Dirección Xeral de Saúde Pública, 1995.
- 10 Xunta de Galicia. Orde do 4 de decembro de 1998, pola que se regula o sistema específico de vixilancia da tuberculose en Galicia. *Diario Oficial de Galicia*, no. 248, 24-12-1998.
- 11 World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003. 313. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
- 12 World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no 3. The WHO/IU-ATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999-2002. Geneva, Switzerland: WHO/IUATLD, 2004.
- 13 Perez del Molino Bernal M L, Tunez V, Cruz-Ferro E, et al. Study of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1230-1235.
- 14 World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 430-432.
- 15 Xunta de Galicia. Orde de 25 xaneiro de 2001, pola que se crea a Comisión Galega para avaliación do manexo da tuberculose resistente a fármacos. *Diario Oficial de Galicia* 2001; no. 22: 1166.
- 16 Ley 3/1986, 14 de abril. Ley Orgánica de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública. BOE no. 102, 29 April 1986.
- 17 Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Área de Tuberculosis e Infeccións Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin [Barcelona]* 1999; 113: 710-715.
- 18 Orcau A, García de Olalla P, Caylà J A. La tuberculosis a Barcelona. Informe 2003. Barcelona, Spain; Agència de Salut Pública de Barcelona, 2005.

- 19 Health Protection Agency. Focus on tuberculosis: annual surveillance report 2006-England, Wales and Northern Ireland. London, UK: HPA, November 2006.
- 20 EuroTB/National Coordinators for Tuberculosis Surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2004. SaintMaurice, France; Institut de Veille Sanitaire, 2006.
- 21 Encarnación A, Damiá D, Jordá D, et al. Informe de tuberculosis de la Comunidad Valenciana. Año 2004. Valencia, Spain: Generalitat Valenciana, 2005.
- 22 Castilla J, Urtiaga M, Hueto J, et al. Evolución en las características epidemiológicas de la tuberculosis en Navarra (1994–2003). *Anales Sis San Navarra* 2005; 28: 237–245.
- 23 Alcaide J, Gómez J, López M M, Oyaga N, Plasència E, Roéds A. Situación epidemiológica y tendencia de la endemia tuberculosa en Cataluña. Informe anual 2004. Catalonia, Spain; Direcció General de Salut Pública, 2005.
- 24 Caminero J A, Caylà J A, Lara N and the Working Group on the Current Status of Tuberculosis in Spain (SEPAR). Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991–1999. *Iht J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 236–242.
- 25 Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis incidence-United States, 2006. *MMWR* 2007; 56: 246–250.
- 26 Vallés X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansà J M, Caylà J A. Tuberculosis importadas: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin [Barcelona]* 2002; 118: 376–378.
- 27 Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin [Barcelona]* 2003; 121: 549–562.
- 28 Antoine D, Maguire H, Store A. Epidemiology and response to the growing problem of tuberculosis in London. *Eurosurveillance* 2006; 11: 25–28.
- 29 Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Consejería de Sanidad y Consumo, Comunidad de Madrid. Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2004. Madrid, Spain; Dirección General de Salud Pública y Alimentación, 2005.
- 30 Stop TB Partnership/World Health Organization. Global plan to stop TB 2006–2015. WHO/HTM/STB/2006.35. Geneva, Switzerland; WHO, 2006.

结核病控制中病人管理评估：纽约市改善病例管理工作的 3 年实践

Evaluation of case management in tuberculosis control: a three-year effort to improve case management practices in New York City

C-C. N. Udeagu, * M. S. Dorsinville, * S. S. Munsiff, *† Y. Vilnyanskaya, * I. Wang*

* New York City Department of Health and Mental Hygiene, New York, New York, † Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

摘要

目的：描述纽约市结核病控制局（BTBC）的工作人员经过 3 年努力，探索与病人管理（CM）中存在的不足的相关因素，并改善 CM 的实施。

设计：评估 2003 年第 2 季度报告的 TB 病例的管理情况，并与 2002 年进行的类似评估进行比较。在需要改进的目标领域实施相应的策略，并找出有助于改进工作的干预措施。

结果：从 2002 年至 2003 年，病例管理的某些指标有了很大提高，如对病人进行直接面视下治疗重要性（32% vs. 74%）、每月随访重要性（24% vs. 51%）和发展为耐药的潜在可能性的宣教

（36% vs. 61%）。告知病人获得 BTBC 所提供的医疗服务的指标也提高了（16% vs. 59%）；然而，CM 活动的文件记录、及时性以及督导活动的实施仍然较差。督导员们把主要原因归咎于对实际开展工作的不完善文件记录。

结论：通过评估，发现了病人管理以及规划督导中的不足。这些发现将用于调整工作计划、制定有针对性的干预措施、加强教育和培训，以改进工作实施。

关键词：结核；病例管理；规划评估；病人管理

自从 1992 年最近的 1 次流行高峰后，纽约市通过实施有效的结核病控制措施大大降低了结核病病例^{1,2}。截至 2004 年，病例数降低了 73%；结核病患率从 1992 年的 51.1/10 万降至 2004 年的 13.0/10 万。耐多药结核病（MDR-TB，至少对异烟肼和利福平同时耐药）病人减少了 95%，其他耐药（other drug resistance, ODR）病人减少了 42%³。BTBC 在纽约市的 10 个门诊部提供结核病的诊断与治疗服务，包括所有报告病例以及接触者的病例管理。CM 涉及多部门组成的团队之间复杂的协调，以解决医学和社会心理学方面需求，促进结核病人治疗的完成、减少传播并预防耐药的产生，开展接触者调查以防止进一步的传播和患病。

2002 年，纽约市活动性结核病人 365 d 内完成治疗的比例，以及接触者调查的及时性和完成率呈现下降。一项 CM 的评估证实了 CM 实施过程中存在不足，并已经开始了改进的策略^{4,5}。2004 年，在疾病预防控制中心（CDC）公共卫生规划评价框架的基础上，再一次进行了随访评估^{6,7}，以评估 2002 年评估之后实行的干预措施产生的效果。我们的目的是：（1）评价 CM 实施中存在的不足的程度，（2）发现 CM 实施中存在的不足的相关因素，（3）比较前后 2 次评估的结果。

材料和方法

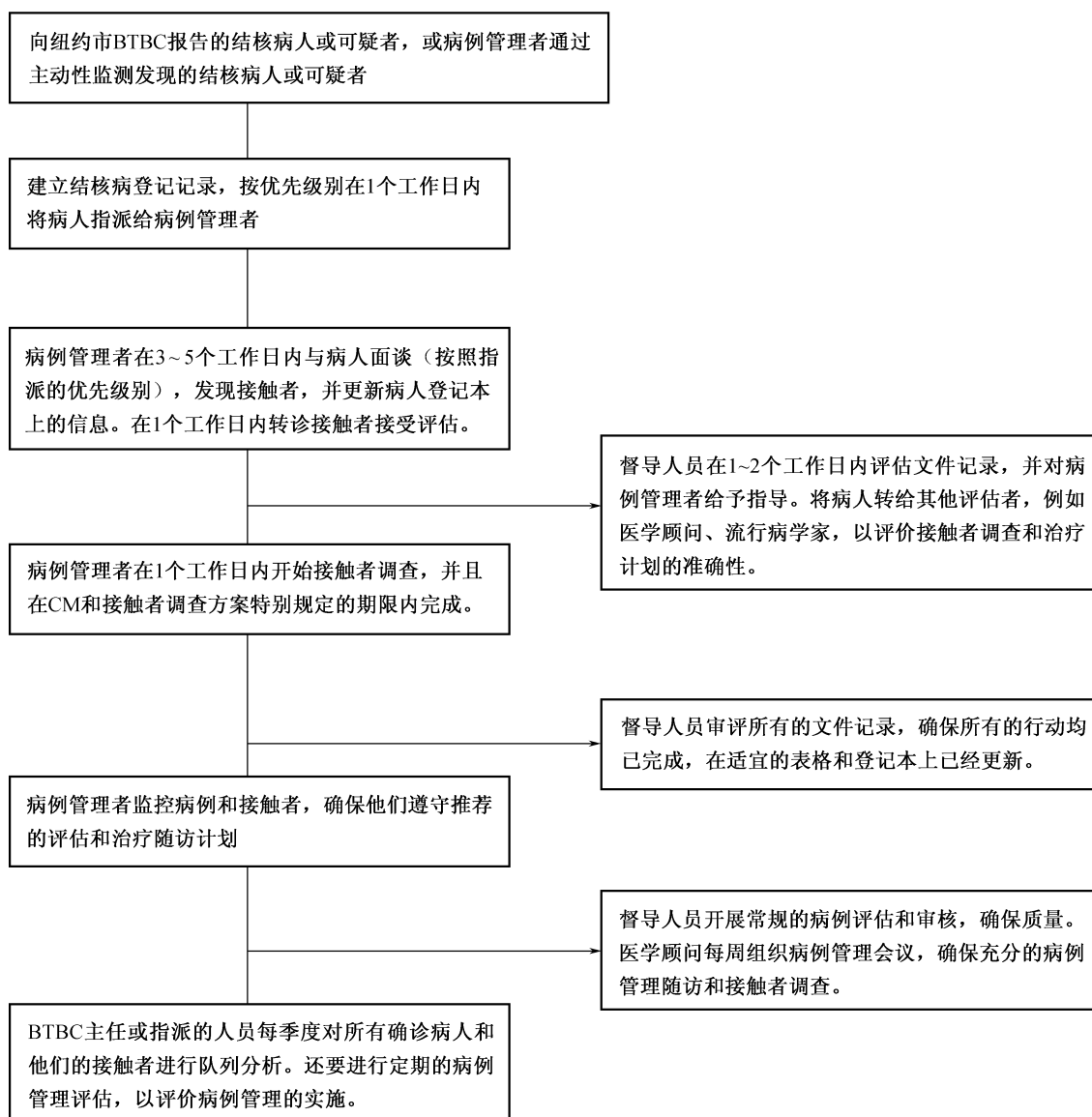
病例管理者负责：（1）会见可疑或者已经确诊

Correspondence to: Chi-Chi N udeagu, Field Services Unit, Bureaus of HIV/AIDS Prevention and Control, NYC Department of Health and Mental Hygiene, Room 1517, 40 Worth Street, New York, NY 10013, USA. Tel: (+1) 212 676 2842. Fax: (+1) 212 788 9836. e-mail: cudegu@health.nyc.gov

[A version in French of this article is available from the Editorial Office in Paris and from the Union website www.iauadd.org]

的结核病人（实验室和/或临床证据表明是由结核分枝杆菌复合群引起的活动性结核病）以及他们的接触者，并监测他们的治疗情况直到治疗完成，（2）开展接触者调查、帮助进行医疗评估，（3）开

展现场调查，找到没有遵从治疗计划的病人并使他们重新接受督导治疗，（4）在 BTBC 门诊或现场进行直接面视下治疗（DOT）。



CM=病例管理；NYC=纽约市；TB=结核病；BTBC=纽约市结核病控制局

图1 纽约市结核病控制局病例管理流程图

公共卫生护士（public health nurses, PHN）是 BTBC 门诊病人的主要管理者；在现场工作和直接面视下治疗（DOT）方面，他们得到被称作公共卫生顾问（Public Health Advisors, PHA）的外展工作人员的支持。在非 BTBC 门诊接受治疗的病人由 PHA 进行监督和病例管理。BTBC 医生治疗并督导 BTBC 门诊病人的管理，并作为非 BTBC 医疗服务提供者的医学顾问。PHA 被安排管理非 BTBC 门诊的病例；他们评估所有的病例，和医疗服务提供者一起解决医疗问题，并为病例管

理者提供建议。如果需要，流行病学家和社会工作者也参与结核病病例管理。每季度，BTBC 主任在多部门工作者参与的会议上对所有确诊结核病队列进行回顾，确保所有病例接受适当的管理，发现和解决有关结核病病例管理的问题⁸。上图显示了一旦报告了 1 例结核病可疑者，BTBC 的病例管理活动流程。2002—2003 年，大约 25 位 PHN、61 位 PHA 和 10 位医生参与了结核病病例管理；BTBC 门诊为大约 40% 的病例提供了全部或部分的医疗服务。表 1 显示病例管理者的核心任务以及他

们的工作量³。

表 1 2002 年和 2003 年 BTBC 病例管理者的工作量

	2002	2003
CM 下确诊的 TB 病例*	2207	2035
排除活动性 TB 前管理的可疑 TB 病例 [†]	2763	2622
正在接受 DOT 的病人 [‡]	904	1367
为排除 TB 感染/患病, 接受评估的 TB 病人的接触者 [§]	4516	4737
接受 LTBI 治疗的 TB 病人接触者 [¶]	1273	1288
病理学报告排除 TB [#]	100000	50000

* 确诊的 TB 病例数包括前一年被诊断但是 2002 年和 2003 年仍然接受抗结核治疗的病例
[†] 可疑病例数包括前一年报告, 但在 2002 年和 2003 年排除活动性 TB 病例的可疑者
[‡] 2002 年和 2003 年曾经接受 DOT 的病人的数量
[§] 2002 年接触者或者 2003 年满足接触者调查标准的 TB 病人和可疑者的数量 (涂阳病人的接触者, 涂阴病人的接触者, 涂阳病人)
[¶] 2002 年和 2003 年评估为接受 LTBI 治疗的感染的接触者数量
[#] 评估的病理报告的大概数量
 BTBC=纽约市结核病控制局; TB=结核病; CM=病例管理; DOT=直接面视下治疗; LTBI=感染结核菌尚未发病

2002 年, 开展了一次应用标准化工具对 CM 实施的评估活动, 评价了对病人宣教的及时性和完整性、病例管理者的督导, 以及对 131 例确诊病例的 CM 随访。评估后, 将备忘录下发给所有的病例管理者和督导人员, 详细说明了评估⁴ 的结果, 以及关于各种活动、文件记录和督导的清晰的指南 (表 2)。针对 CM 中的具体问题, 实施了改进策略, 包括指定 1 个 DOT 工作小组, 为提供 DOT 和纳入病例接受 DOT 的改进策略进行探索, 提出建议。修订了 CM 及相关工作方案, 督导员接受了有关其工作任务及标准的在岗培训 (表 3)。

表 2 依据病例优先级别选择 CM 活动、督导、医疗和管理评估的时限

活 动	优先级别 1*	优先级别 2 [†]	优先级别 3 [‡]
从监测办公室指派病例的日期到指派病例管理者	1 d [§]	1~2 d	1~3 d
从监测办公室指派病例管理者的日期到与病人面谈和确定接触者	1~3 d	3 d	5 d
从与病人首次面谈的日期到开始接触者调查	3 d	3 d	10 d
从病例管理者首次与病人面谈的日期到首次面谈评估和确定接触者	1~2 d	1~2 d	3~5 d
从督导人员指派病例的日期到病例记录随访评估	5 d	5 d	10 d
治疗前 3 个月内病例管理者常规评估指派的病例	2 周 1 次	2 周 1 次	每月 1 次
治疗前 3 个月后期病例管理者常规评估指派的病例	每月 1 次	每月 1 次	每月 1 次
从首次错过会见的日期到病例管理者首次尝试将病例追回进行督导	1~3 d	3~5 d	10 d
医学顾问对确诊病例治疗 2 个月的评估	55~60 d	55~60 d	55~60 d
医学顾问对确诊病例治疗 4 个月的评估	115~125 d	115~125 d	不适用

* 抗酸杆菌涂片阳性或者结核分枝杆菌复合群培养阳性或核酸扩增阳性的病例
[†] 胸片有空洞病例, 胸片异常年龄小于 18 岁的病例, 确诊的涂阴和培养阴性的病例, 作为 TB 可疑者或涂阳而被医院转出的病例
[‡] 接受治疗大于等于 2 个月但不够优先级别 1 和 2 的病例, 不够优先级别 1 和 2, 涂阳但核酸扩增阴性或者干酪样病变的病例
[§] 时间参照每周的工作日 (周一至周五)
 CM=病例管理; AFB=抗酸杆菌; NAA=核酸扩增; CXR=胸部 X 光; TB=结核病

表 3 2002 年和 2003 年病例评估中发现的 CM 实施中的不足和采取的改进策略

CM 实施中的不足	CM 评估后采取的改进策略和时限	
	2002	2004
对病人面谈及接触者调查的及时性和完整性的依从较差	任命 1 个 DOT 工作小组, 工作 1 年; 开发与病人会谈的核查工具; 观察负责病人面谈的病例管理者, 以评价他们的技能和对病人宣教时的方式; 为工作人员和病人编写宣传材料, 以提高 DOT 的执行。与病例管理者和督导人员分享发现。 更新、修订、巩固 CM 和相关的方案	对病人面谈、接触者调查和病人监测延迟的早期干预监控: (1) 发现 3 d 内没有进行面谈的病人; (2) 5 d 内没有开始的接触者调查; (3) 收集标本 8 周后没有更新的细菌学培养结果 为所有 CM 和督导活动增加了时限, 在内部网站张贴工作程序, 开发便于工作人员使用的 CM 和相关工作手册
缺少文件记录或不完整	在备忘录中对病例管理者和督导人员重申文件记录的重要性	在 CM 和相关方案增加章节, 为病例管理者和督导人员清楚地列出文件记录的框架和格式 在方案中特异说明文件的格式和内容。在对病例管理者和督导人员的研讨班上就文件记录进行应用培训
缺少督导评估或不充足	对督导人员和病例管理者的备忘录列出了最低督导评估标准。BTBC 主任和督导人员的见面会讨论备忘录的细则。 半天的在职培训时, 与督导人员评估 CM 策略和程序	在 CM 和相关方案中增加督导评估特定的时限 督导人员参加 5 d 培训、病例管理者参加 2 d 培训以回顾更新的、修订的 CM 和相关方案, 并正确操作。
缺乏督导记录评估的标准指南	将各种各样的审查工具变为 2 个标准的评估表格。一个表格是在督导人员和病例管理者之间的一对一评估环节中, 特异为个体病例评估设计的。第 2 个表格是多用途的, 既可用于个体病例评估, 也可用于大量病例评估。	强化使用标准审查工具进行常规督导评估的必要性

CM=病例管理者; DOT=直接面视下治疗; BTBC=纽约市结核病控制局

2004年,我们使用CDC公共卫生规划评估工作框架对2003年第1季度报告的所有确诊结核病例进行了随访评估。CDC工作框架有6个主要步骤:(1)利益相关者参与,(2)描述规划,(3)重点放在评估设计,(4)收集可信的证据,(5)得出结论,以及(6)确保获得教训的应用和分享。框架的前3步在别处详尽描述⁷。首次应用于2002年评估的问卷经过扩展用来评估2002年评估后改进策略实施的效果。评估后与督导人员一起讨论,共同探讨评估的发现,完善改进的策略,以解决CM实施工作和督导中仍然存在的弱点。

使用SAS 8版本(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)和Epi Info 6.04版本(CDC, Atlanta, GA, USA)对2次评估进行分析。CM点之间的差异用 χ^2 或Fisher's检验进行比较,用相关的双侧P值检验二分变量。使用非参数分析比较各组均值。P值小于0.05为有显著性差异。

由于此次是回顾性规划评估研究,故不需要通过伦理委员会批准。

结 果

2002年,评估了131份病人的记录;90例(69%)是确诊的结核病例,64例(49%)AFB涂片阳性,22例(17%)感染人类免疫缺陷病毒(HIV)。2004年,评估了2003年第2季度确诊的317例结核病人中的314例病例记录(99%);162例(52%)为痰涂片阳性,61例(19%)感染HIV。

病人宣教和管理的评估

2002和2004年的2次评估相比,在会见病人日期的文件记录方面有了很大改进(分别为86/131,66%和277/314,88%, $P=0.0000$)。同样,会见的及时性也改善了;2002年,从安排与病人会面到实际会见病人的中位时间为7.8d(范围在0~140d)。2004年,从安排与病人会面到实际会见病人的中位时间为2d(范围在0~198d)。病人宣教中关于耐药结核病的产生、每月随访和DOT的重要性,以及BTBC服务的可及性几方面有了改善(表4)。

2004年评估发现,痰涂片阳性病人和其他病例在会见及时性方面没有差异(分别为68%和64%)。然而,与非BTBC病例管理者相比,BTBC门诊病例管理者与所有病人(分别为74%和56%, $P=0.001$)和涂阳病人(分别为87%和

69%, $P=0.02$)的会见更多地是在3d内;在BTBC门诊接受管理的病人,更多地接受关于DOT益处方面的宣教,并纳入到DOT规划中(分别为96%和76%, $P=0.001$)。

表4 纽约市TB病人CM的评估

	2002 (n=131) %	2003 (n=314) %	P 值
病人宣教			
病例管理者与病人谈到了			
传播和发病机理	78	81	0.41
治疗时间	35	35	0.98
耐药的发生	36	61	<0.001
病人的诊断知识	35	36	0.84
每月随访的重要性	24	51	0.001
提供DOT	64	77	<0.001
DOT的重要性	32	74	<0.001
BTBC服务的可及性	16	59	<0.001
督导			
没有督导人员注释的病人记录	50	31	<0.0001
关注了表格的完整性	15	14	0.73
关注了信息的准确性	8	11	0.28

CM=病例管理;TB=结核病;DOT=直接面视下治疗;BTBC=纽约市结核病控制局。

在初次评估213例住院结核病人时,病例管理者只与121例(57%)病人讨论了出院后门诊随访计划。314例结核病人中,57例在其治疗过程的某个时间中断了治疗;13例(23%)不止1次地中断过治疗。从指定的病人随访日期到首次追访病人并使其返回接受督导治疗的平均时间为1.7d(中位时间为1d,范围在0~5d之间)。

病例督导的评估

在2004年的评估中,很明显有更多的病人记录证明在指定病例管理者前病人接受了督导;然而,病人记录的督导评估质量却没有改进(表4)。2004年,在评估的记录中,不足80%的记录(251/314)表明与病人会见时对病人的宣教涉及了所有关键点,而仅有43%(135/314)的记录证明督导员关注了病人宣教的不完整性。仅对35%(20/57)的未坚持治疗的记录有文字证明地进行了督导评估,11(19%)个督导员为病例管理者提供了随访指导。

2004年评估中,额外的一些评价表明:96%(74/77)的结核病人转给流行病学家以评估接触者调查、转归和传播;然而,由于转诊的日期没有记录,无法评价转诊和评估的及时性。医学评估者仅对23%(45/192)的符合接触者调查标准的病

例进行了接触者调查。大多数医学评估在确诊结核病后 2 个月开展（中位数 87 d，范围 4~331 d）。医学评估的及时性在涂阳病例和其他病例之间没有显著性差异（分别为 72% 和 65%， $P=0.058$ ）。

评估后干预

每次 CM 评估后，规划管理者和督导人员都要坐下来不得不暂缓脚步讨论评估的发现，并制定改进策略。将评估的发现与采取的策略总结后一起下发给病例管理者（表 3）。讨论显示出督导人员不总是按照 CM 方案的要点实施，也不总是使用为他们而设计的 BTBC 自我审核工具来常规地评价工作人员的 CM 实施，并及时发现实施中的不足。因此，他们无法准确地知到 CM 实施中的不足。尽管评估的结果已经行成了文字，但督导人员相信 CM 实施并非像报告的结果那样糟糕；他们将发现的 CM 中的不足归咎于对实际开展工作的不完善文件记录。

讨 论

在 2002 和 2003 年的 2 次结核病人 CM 评估之间，病例管理者对病人宣教、纳入 DOT 和 CM 活动的文件记录的质量均有了很大改进（表 4）。BTBC 门诊的病例管理者是使得 CM 实施得到改进的一个重要因素；他们较非 BTBC 的病例管理者对病人进行了更及时的面谈及更全面宣教。总之，病例管理者没有对涂阳病人的初次会谈给予优先考虑；需要做进一步的研究以评价对病人缺乏优先考虑的情况，以及在管理非 BTBC 门诊病人时病例管理者遇到的障碍。尽管病例管理者在病例管理上有所改进，但督导活动的改观不大。

2002 年评估后 BTBC 采取的改进策略产生了复杂的结果。工作小组对病例管理者的关注和持续的努力使病人宣教和 DOT 实施取得了显著进步。然而，2002 年对督导人员干预措施的简单化和间断性，可能导致了督导活动缺乏明显的进步（表 3）。每次 CM 评估后，BTBC 均制定质量改进策略，以解决发现的不足，促进更好地开展工作。

质量控制

为确保 BTBC 工作人员实施结核病病例管理具有统一和可测量的标准，对 CM 方案进行了修订，以解决 CM 实施中的不足。修订后的方案通过以下几方面对病例管理者和督导人员给予了特别指导，包括细化病例分配的优先级别、实施标准、

CM 活动的时限、病例管理者和督导人员特定的作用和职责。方案连同培训模块一起放在 BTBC 内部网站上，工作人员可以轻而易举地得到。为确保 CM 方案的标准化实施，2003 年任命了 1 名管理人员，为现场活动的实施提供技术指导、评价方案的遵照程度，并对现场工作人员的培训、督导、后勤和监控提供支持。

改进督导和管理功能的责任感

在改进 CM 实施中，清楚地界定方案是必要的第一步。然而，没有督导和管理功能的改进，方案自身则不能改进 CM 的实施和结果^{6-8,9-12}。为了促进督导人员积极参与制定将由他们负责执行的策略，2002 年评估后，每个督导部门成立了工作小组，以评价工作指标，发现工作中的弱点，并制定改进的策略计划；还建立了督导人员季度研讨会制度，以分享同事们感兴趣的的活动方法和结果。2004 年的评估揭示了 CM 督导中仍然存在的弱点；督导人员再次将重点放在确定监控、追踪工作人员工作表现的趋势和对病人管理影响的 CM 指标上（例如接触者检查、对记录的 2 个月评估、DOT）。

教育和培训

有了方案并不一定意味着将正确的 CM 技能传授给了病例管理者。然而，CM 实施的质量很大程度上与病例管理者准备的质量相关^{11,13-15}。2004 年以前，病人管理者在受雇之初接受技能培训；之后，参考“师资培训”模式，首先由 BTBC 就方案中的变化告知和培训督导人员，然后再由督导人员培训病例管理者。评估中发现的督导人员执行方案较差，且为病例管理者提供指导不足，建议应为病例管理者提供直接的信息交流和技能培训。2004 年评估之后，分别为督导人员和病例管理者举办了为期 5 d 和 2 d 的在岗研讨班，以改善督导、操作和正确记录 CM 活动；98% 的督导人员和 91% 的病例管理者参加了研讨班¹⁵。为病例管理者设计和举办了额外的关于 CM 活动的技能培训和研讨班。直接培训病例管理者复杂且昂贵，而且占用日常管理病人的时间。一次培训不能保证他们理解工作方案和有能力掌握新的工作程序；督导人员持续的监控和指导仍然很重要。在对督导人员的在岗培训中，强调了他们在对病例管理者的日常技能培训和人员发展中的重要作用，并要求他们对自己的工作人员领导有方。

监督和评估

定期的评估不足以监控工作的实施；对 CM 实施的常规监控和评价将有助于及时发现问题，并采取干预措施^{6,11,16}。评估的结果表明，督导人员没有利用现有的监控工具来评价 CM，并跟踪不足。为了促使督导人员及时地解决问题，2004 年开始了早期干预策略和 CM 实施的主动监测。在 CM 评估回顾性地评价了 CM 活动的及时性和实施情况的同时，BTBC 正在制定研究方案，以便在 CM 实施和结果方面可以前瞻性地评价工作质量（例如对病人会见和接触者调查的观察性研究），以及对病例管理者和督导人员的教育和培训活动的效果。

局限性

对本研究的阐述有以下局限性：（1）2 次评估采用不同的方法（例如样本量和问卷），设计了不同的干预措施以解决发现的问题；（2）2002 年之前，缺乏对 CM 实施的系统的评估，这限制了评估的阐述。这些局限性的持续程度和范围尚不清楚。

结 论

规划评估是一项复杂的工作，需要详细的计划和大量的资源投入。从一开始，规划应该确保承诺和资源，以便解决评估发现的问题。CM 评估系统地发现了 CM 实施中的不足，而这些不足在常规的统计报告和整体的治疗转归中不明显；同时，CM 评估服务于项目和培训需求评估。结核病控制规划在确定其规划评估需求、重点范围、自我评估的设计和制定干预措施时，CDC 工作框架能够作为一个有用的方法。

（夏辉译，刘宇红校，王雪静审）

Acknowledgements

The authors would like to thank S Cook, who managed and analyzed the data for the 2002 review; C Moorehead-Smart and V Michelle, who assisted with data abstraction and data entry for the 2004 review; M Wilce, for her support and advice; and T Agerton, for her helpful comments on the manuscript. Funding for the 2004 study was provided by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, USA.

References

- 1 Frieden T R, Fujiwara P I, Washko R M, Hamburg M A. Tuberculosis in New York City turning the tide. *N Engl J Med* 1995; 333: 229–233.
- 2 Dorsinville M S. Case management of tuberculosis in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (Suppl): S46–S52.
- 3 New York City Department of Health. Tuberculosis in New York City, 2003 information summary. New York, NY, USA: New York City Department of Health, 2004.
- 4 Munsiff S S, Cook S V. Evaluation of case management of tuberculosis patients in New York City. National Tuberculosis Controllers Workshop, June 18–19, 2002. Alexandria, VA, USA: National Prevention Intervention Network, 2002.
- 5 Delott F, Pearson D, Munsiff S S. Evaluating the initial evaluation of tuberculosis patients in New York City. National Tuberculosis Controllers Workshop, June 18–19, 2002. Alexandria, VA, USA: National Prevention Intervention Network, 2002.
- 6 Centers for Disease Control and Prevention. Framework for program evaluation in public health. *MMWR* 1999; 48.
- 7 Logan S, Boutotte J, Wilce M, Etkind S. Using CDC framework for program evaluation in public health to assess tuberculosis contact investigation programs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl): S375–S383.
- 8 Munsiff S S, Ahuja S D, King L, et al. Ensuring accountability: the contribution of the cohort review method to tuberculosis control in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1133–1139.
- 9 Frieden T R. Tuberculosis control: critical lessons learnt. *Indian J Med Res* 2005; 3: 140–142.
- 10 Frieden T R, Driver C R. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. *Tuberculosis* 2003; 83: 82–85.
- 11 Pio A, Luelmo F, Kumaresan J, Spinaci S. National Tuberculosis Programme review: experience over the period 1990–1995. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 569–581.
- 12 Jin B W, Kim S C, Mori T, Shimo T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment. *Tubercle Lung Dis* 1993; 74: 267–272.
- 13 Dick J, Lewin S, Rose E, Zwarenstein M, Walt H. Changing professional practice in tuberculosis care: an educational intervention. *J Adv Nurs* 2004; 48: 434–442.
- 14 Klopff L C. Tuberculosis control in the New York State Department of Correctional Services: a case management approach. *Am J Infect Control* 1998; 26: 534–537.
- 15 Udeagu C N, Pacis M, Wang I, Dorsinville M S, Munsiff S S. Evidence-based and targeted education and training efforts to improve tuberculosis case management in New York City. National Tuberculosis Controllers Workshop, June 23–28, 2005. Atlanta, GA, USA: National Prevention Intervention Network, 2005.
- 16 Mathema B, Pande S B, Jochem K, et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 912–919.

柬埔寨农村地区 HIV 合并结核病的流行情况

The epidemiology of HIV-associated tuberculosis in rural Cambodia

K. P. Cain,^{*†} N. Kanara,[‡] K. F. Laserson,^{*} C. Vannarith,[§] K. Sameourn,[§] K. Samnang,[§] M. L. Qualls,[‡] C. D. Wells,^{*} J. K. Varma^{*¶}

^{*} Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, [†] Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; [‡] Centers for Disease Control, Global AIDS Program-Cambodia, Phnom Penh, [§] Cambodia Ministry of Health, Banteay Meanchey Provincial Health Department, Provincial AIDS Office, SiSiphon, Cambodia; [¶] Thailand Ministry of Public Health-US CDC Collaboration, Nonthaburi, Thailand

摘要

地点: 柬埔寨 Banteay Meanchey 省。

目的: 世界卫生组织建议在结核病和艾滋病双重感染流行的国家,对所有的结核病人进行艾滋病病毒(HIV)检测,并对所有 HIV 感染者和病人进行结核病筛查。本文探求在东南亚国家是否有证据支持这一建议的可行性。

设计: 本研究为横断面调查,对 2003 年 10 月—2005 年 2 月新诊断的艾滋病病毒感染者或结核病人进行回顾性的队列研究,以明确 HIV 感染和患结核病的危险因素,并确定抗结核治疗过程中的死亡情况。

结果: 574 例结核病人中发现 HIV 感染者 216 例(38%),450 例艾滋病病毒感染者和病人中诊断结核病人 124 例(24%)。无任何组别的病人处于 HIV 感染或患结核病的低风险。180 例艾滋

病合并结核病且有抗结核治疗转归记录,其中 49 例(27%)死亡,而未感染 HIV 的 357 例结核病人中 17 例(5%)死亡(相对危险度 5.2,95%可信区间为 3.1—8.7)。感染 HIV 的涂阴肺结核病人的死亡率常常低于涂阳肺结核病人(相对危险度 0.39,95%可信区间 0.16—0.93)。

结论: 无任何组别的病人处于 HIV 感染或患结核病的低风险,感染 HIV 的结核病人的死亡率高。这些数据证明:在东南亚国家,应实施世界卫生组织的全球 TB/HIV 双重感染建议。有必要采取紧急干预措施,以降低艾滋病合并结核病病人的死亡率。

关键词: 结核; HIV; 流行病学; 死亡率; 柬埔寨

全球范围内,结核病是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者最常见的死亡原因¹。世界卫生组织建议在成人 HIV 感染率至少达到 1% 或结核病人中 HIV 感染率至少达到 5% 的国家,应为所有结核病人提供 HIV 检测,并且对所有 HIV 感染者和病人进行结核病的筛查¹。支持这一建议的证据主要来自于撒哈拉沙漠以南的南部非洲。在那里,结核病人中 HIV 的感染很普遍,HIV 感染者中结核病也很普遍,艾滋病合并结核病病人的死亡率高,范围在 6% 到 39% 之间,多数非洲国家报告的死亡率在 20% 以下^{2,3}。

与之相反,尽管在东南亚地区有大量的 TB/HIV 双重感染病例发生⁴⁻⁶,但有关结核病与 HIV 之间关系的公布的证据却很有限^{2,7-10}。有关艾滋病合并结核病病人治疗转归的数据在东南亚地区也非常有限;只有胡志明市的一个小型研究报道了 30% 的艾滋病合并结核病病人在抗结核治疗过程中死亡¹¹,另一个报道来自泰国的一家传染病定点医院,56% 的病人在诊断为结核病的 1 年内死亡⁹。然而,由于近来在东南亚地区没有证据表明,对所有结核病人进行 HIV 检测,以及对所有 HIV 感染者和病人进行结核病筛查,比仅在高危人群中开展

HIV 检测和结核病筛查是更为适宜的策略，因此，一些国家的规划已经选择只在他们认为有高危行为的人群中开展 HIV 检测和结核病筛查。

柬埔寨是东南亚地区 HIV 感染率最高（孕妇的感染率为 1.9%）和结核病患病率最高（估计为 508/10 万）的国家^{2,12}。一项估计显示，在柬埔寨 13% 的结核病人感染了 HIV^{2,12}。2003 年 10 月，美国国际开发署和美国疾病预防控制中心与柬埔寨卫生部合作在 Banteay Meanchey 省开展了一个 TB/HIV 双重感染试点项目。该省属农村地区，位于柬埔寨的西北部，HIV 感染率为 1.9%¹²。试点的目的是：依据现行的柬埔寨卫生部指南⁸，为结核病人提供 HIV 检测，对 HIV 感染者和病人进行结核病筛查。

本研究力求确定应当对所有的病人还是有选择性地对部分病人进行 HIV 检测和结核病筛查；评价 HIV 感染对抗结核治疗期间病人死亡率的影响，并发现与艾滋病合并结核病人死亡相关的因素。

方 法

我们开展了一项横断面调查以发现结核病人感染 HIV 和 HIV 感染者发生结核病的危险因素，并开展了一项回顾性队列研究以明确结核病人和艾滋病合并结核病人的死亡危险因素。

数据收集

2003 年 10 月—2005 年 2 月，在柬埔寨 Banteay Meanchey 省的 3 个 HIV 自愿咨询和保密检测点（VCCT）及 11 个结核病门诊开展了 TB/HIV 双重感染试点项目。在 2005 年 2—3 月，我们收集了试点项目期间所有诊断为结核病和 HIV 感染者的来自公共卫生登记本及标准记录上的流行病学数据。由于在 17 个月试点期间接受抗病毒治疗的人数极其有限，故没有收集抗病毒治疗的数据。

用于数据分析的定义

我们使用标准的世界卫生组织对结核病登记和治疗转归分类的定义。

VCCT 点将职业的信息作为一个开放式文字变量进行收集。在数据分析前，我们与工作人员进行讨论，将职业分类为“无技能”、“半技能”、“有技能”、“儿童”或“其他”。

VCCT 点的记录中包含病人到 VCCT 门诊就诊的原因，包括：无症状、有症状、意识到危险、婚前、怀孕、双亲或性伙伴为艾滋病病毒感染者、

其他。为了便于分析，我们将有症状就诊者分类为“到 VCCT 门诊就诊时患病”，将其他就诊者分类为“到 VCCT 门诊就诊时未患病”。

在 VCCT 点进行 HIV 快速检测，对所有结果为阳性者再做确认的快速检测。2 次检测结果均为阳性者，则确定为 HIV 感染者。所有登记治疗的结核病人是依据标准的国家指南诊断为结核病的，包括临床评估、3 个痰标本的涂片显微镜检查，胸部 X 光检查和对涂片阴性可疑者的抗生素试验性治疗。一旦确诊患有结核病，即登记并进行抗结核治疗。

数据分析

为了明确感染 HIV 的危险因素，我们将已知 HIV 感染和非 HIV 感染的结核病人进行比较，根据年龄、性别和结核病诊断（涂阳肺结核、涂阴肺结核或肺外结核）分析感染 HIV 的危险因素。这些因素是工作人员转诊结核病人进行 HIV 检测时常规收集的仅有的信息。为了确定患结核病的危险因素，在所有完成结核病筛查的 HIV 感染者中，我们将诊断患有结核病人和未患结核病人进行了比较。我们分析了年龄、性别、婚姻状况、职业，以及到 VCCT 点就诊时患病情况与患结核病之间的关系。这些因素是 VCCT 点工作人员转诊 HIV 感染者进行结核病筛查时常规收集的仅有的一些信息。

为了确定 HIV 感染对结核病治疗转归的影响，我们比较了已知 HIV 感染和未知 HIV 感染（包括非 HIV 感染和 HIV 感染状况不明）的结核病人的治疗结果，又将已知的非 HIV 感染者作为对照组，重复了这一比较分析。对所有病人随访了至少 8 个月。我们将治疗结果缺失，即“迁出”或“丢失”的病例排除。我们研究了导致 HIV 感染的结核病人死亡的 5 个危险因素的影响，包括年龄、性别、在能够拍摄胸部 X 光片的结核病门诊治疗、结核病的类型（涂阳肺结核、涂阴肺结核或肺外结核），以及复方新诺明预防性治疗的使用。

对分类变量进行单因素分析时，我们用卡方检验比较各个比例，适当使用 Fisher 确切概率检验法。对多变量进行分析时，我们使用 log 二项回归分析和分类回归树分析（CART）2 种方法。在 log 二项回归中，起始模型和使用手工后退、逐步变量选择形成的最终模型中包括了上述描述的变量，使模型中的变量保持在概率小于 0.05。在分类回归树分析中，在似然比（ G^2 ）统计的大值基

基础上划分数据, 建立一个决策树, 以预测结核病和 HIV 的低风险或高风险¹⁴。

伦理学评价

疾病预防控制中心认为这一研究是公共卫生规划评估的一部分, 并不是以人为对象的研究。贯穿评估和记录病人数据的全过程, 将所有包含个人身份的信息储存在安全的地方, 并且在电子数据库中不包括姓名, 我们通过上述方法保护了病人的隐私。

结 果

结核病人中感染 HIV 的危险因素

957 例结核病人中, 574 例 (60%) 接受了 HIV 检测, 其中 216 例 (38%) 结果为阳性。与未感染 HIV 的结核病人相比, 感染 HIV 的结核病人的年龄大多集中在 35 岁以下, 且多为涂阴肺结核或肺外结核 (表 1)。

表 1 接受 HIV 检测的结核病人 (N=574)
感染 HIV 的危险因素

特 征	HIV 感染例数/ 接受检测例数 n/N(%)	RR(95%CI)	aRR(95%CI)
年龄			
<35 岁	94/194(48)	1.5(1.2-1.9)*	1.4(1.2-1.7)*
≥35 岁	122/380(32)	对照	对照
性别			
男性	125/335(37)	1.0(0.8-1.2)	NS
女性	91/239(38)	对照	NS
结核病诊断			
涂阳肺结核	91/331(27)	对照	对照
涂阴肺结核	64/144(44)	1.6(1.2-3.1)	1.7(1.3-2.1)*
肺外结核	61/99(62)	2.2(1.8-2.8)*	2.1(1.6-2.6)*

* $P < 0.05$

HIV=人类免疫缺陷病毒/艾滋病病毒; TB=结核病; RR=相对危险度; CI=可信区间; aRR=调整相对危险度; NS=不包含在最终的多变量模型中。

HIV 感染者和病人中患结核病的危险因素

在研究期间诊断的 1207 例 HIV 感染中, 455 例 (38%) 完成了结核病筛查, 其中 108 例 (24%) 诊断为结核病。对患结核病的唯一一个独立的危险因素是有部分技能或有技能者。21 例有部分技能或有技能者中 (包括 8 名警察/军官、1 名教师、1 名服装裁剪师和 1 名公司职员), 11 例 (52%) 诊断为结核病; 而 362 例无技能者中, 仅 89 例 (25%) 诊断为结核病。二者相比较的调整危险度 (aRR) 为 2.1, 其 95% 可信区间 (CI) 为 1.4-3.3 (表 2)。使用 CART 分析方法, 我们未

能发现患结核病风险低的一组 HIV 感染人群。

1207 例 HIV 感染者中, 816 例在 VCCT 门诊就诊时自觉没有生病, 其中 252 (31%) 例接受了结核病筛查, 54 例 (21%) 诊断为结核病。

表 2 完成结核病筛查的 HIV 感染者 (N=455)
患结核病的危险因素

特 征	HIV 感染例 数/筛查例数 n/N(%)	RR(95%CI)	aRR(95%CI)
年龄*			
<18 岁	2/15(13)	0.63(0.17-2.3)	NS
<35 岁	45/211(21)	对照	NS
≥35 岁	61/229(27)	1.2(0.89-1.7)	NS
性别			
男性	55/205(27)	1.3(0.91-1.8)	NS
女性	53/250(21)	对照	NS
婚姻状况			
未婚	22/94(23)	对照	NS
已婚	55/226(24)	1.0(0.68-1.6)	NS
丧偶	31/135(23)	0.98(0.61-1.6)	NS
职业†			
无技能	89/362(25)	对照	对照
部分或有技能	11/21(52)	2.1(1.4-3.3)‡	2.1(1.4-3.3)‡
其他	8/64(12)	0.51(0.26-1.0)	0.50(0.23-1.1)
就诊原因			
病人自觉生病	54/203(27)	1.2(0.89-1.7)	NS
病人自觉未生病	54/252(21)	对照	NS

* 由于就业或已婚对儿童不适用, 故在包含工作和婚姻状况的多变量分析模型中, 将 18 岁以下者排除在外。为了计算 18 岁以下者的调整相对危险度, 我们做出了不包含工作和婚姻状况的另外的模型。

† 职业分类为“无技能者”包括: 性工作、卡拉 OK 和酒吧促销员、渔夫、家庭主妇、农民、工厂工人、技工、建筑工人、司机、摩托车出租司机、劳工、销售员或矿工。职业分类为“部分技能者”包括: 警察、军官、士兵、服装裁剪师、裁缝、手工艺者、工匠、艺术家或僧侣。职业分类为“有技能者”包括: 官员、非政府组织官员、公司职员、医务工作者或教师。所有未归类的职业为“其他”。

‡ $P < 0.05$ 。

TB=结核病; HIV=人类免疫缺陷病毒/艾滋病病毒; RR=相对危险度; CI=可信区间; aRR=调整相对危险度; NS=不包含在最终的多变量模型中; NGO=非政府组织。

艾滋病合并结核病病人的治疗转归

除外“迁出”或“丢失”, 854 例结核病病人有治疗转归队列结果, 其中 180 例 (21%) 同时感染了 HIV, 323 例 (38%) 未感染 HIV, 351 例 (41%) 的 HIV 感染状况未知。在 180 例 HIV 感染的结核病人中, 49 例 (27%) 死亡; 而 669 例未感染 HIV 或未知 HIV 感染状况的结核病人中, 36 例 (5%) 死亡。二者相比较的相对危险度 (RR) 为 5.1, 其 95% 可信区间 (CI) 为 3.4-7.6。我们将感染 HIV 和未感染 HIV 的结核病人进行比较, 结果是相似的 (RR 为 5.2, 其 95% CI 为 3.1-8.7)。感染 HIV 的结核病人从结核病诊断到死亡的时间中位数为 65 d (范围:

4~206 d), 49%的病人死亡发生在抗结核治疗的最初 2 个月内。

在多元分析中,我们发现涂阴肺结核病人的死亡比涂阳肺结核病人少一半(aRR 为 0.46, 其 95%

CI 为 0.23—0.89)。我们没有发现其他因素(包括服用复方新诺明)与死亡的危险具有统计学相关性(表 3)。

表 3 感染 HIV 的结核病人(N=180)* 抗结核治疗期间死亡的危险因素

特 征	死亡/病人总数 n/N(%)	RR(95%CI)	aRR(95%CI)
年龄			
<35 岁	20/81(25)	0.84 (0.52—1.4)	NS
≥35 岁	29/99(29)	对照	NS
性别			
男性	29/103(28)	1.1 (0.67—1.8)	NS
女性	20/77(26)	对照	NS
治疗诊所拍摄胸部 X 光片			
能	31/116(27)	0.96(0.58—1.6)	NS
不能	18/64(28)	对照	NS
结核病类型			
涂阳肺结核	25/73(34)	对照	对照
涂阴肺结核	9/54(17)	0.49 (0.25—0.96) ⁺	0.46 (0.23—0.89) ⁺
肺外结核	15/52(29)	0.84 (0.49—1.4)	0.80(0.47—1.4)
复方新诺明预防性治疗			
被证明接受了治疗	16/58(28)	1.0 (0.61—1.7)	NS
没有被证明接受了治疗	33/122(27)	对照	NS

* 不包括病人治疗结果缺失(即丢失或迁出)的病例。

⁺ P<0.05

TB=结核病; HIV=人类免疫缺陷病毒/艾滋病病毒; RR=相对危险度; CI=可信区间; aRR=调整相对危险度; NS=不包含在最终的多变量模型中。

讨 论

在柬埔寨的这个农村省份,我们发现结核病人中 HIV 的流行(38%)和 HIV 感染者中结核病的疫情(24%)均较高。此外,超过 1/4 的感染 HIV 的结核病人抗结核治疗过程中死亡,且其中几乎一半的死亡发生在治疗的最初 2 个月内。

在接受检测的所有组别的结核病人中,我们发现 HIV 感染均非常普遍。甚至在由决策树判定为最低感染危险的组别中,我们发现接受检测的结核病人的 HIV 感染率超过 13%。这一发现有力地支持了:世界卫生组织推荐的对所有结核病人进行 HIV 检测优于只对具有某些危险因素的结核病人进行检测。

同样地,在接受结核病筛查的所有组别的 HIV 感染者中,我们发现患结核病均非常普遍。对于部分技能和有技能的 HIV 感染者比无技能的 HIV 感染者患结核病更加普遍的原因尚不清楚。尽管有技能者组别中包含医务人员,但他们中没有一个人诊断为患有结核病。这一发现可能与选例偏倚有关。由于部分技能和有技能的 HIV 感染者接受结核病筛查的人数非常少,因此在实际接受筛查的感染者中患结核病的比例就会相对高一些。不管怎样,在

接受结核病筛查的所有组别的 HIV 感染者中,患结核病还是非常普遍的,从而有力地支持了:世界卫生组织推荐的在柬埔寨对所有 HIV 感染者进行结核病筛查做法优于只对部分具有危险因素的 HIV 感染者进行结核病筛查。

值得关注的是,在到 VCCT 点就诊时自觉未患病的 HIV 感染者中,结核病甚至也很普遍,21%的 HIV 感染者诊断患有结核病。尽管没能获得结核病症状的详细记载,但这些数据提出了一个问题:世界上许多规划中普遍使用的一个简单的以症状为基础的筛查对 HIV 感染者中排除结核病是否是足够的。

感染 HIV 的结核病人的死亡率比未感染 HIV 的结核病人高 5 倍。尤其值得注意的是,这一人群的死亡率和胡志明市的另一项研究报告的结果,均高于大部分非洲国家常规报告的结果^{3,11}。这 2 个东南亚国家报告的死亡率高于撒哈拉沙漠以南的南部非洲地区的原因尚不清楚。由于感染 HIV 的结核病人的死亡几乎一半发生在抗结核治疗的最初 2 个月内,所以针对这些病人而采取的改善其治疗转归的干预措施,必须集中在对 HIV 感染和结核病二者的早期诊断和治疗上。

涂阴肺结核病人的死亡率低于涂阳肺结核病

人。这也与非洲国家的数据相反,非洲国家报告涂阴肺结核的死亡率高于涂阳肺结核病人^{3,15-17}。因为所有的病人均未得到培养确认,可能会仅仅由于分类错误(例如,有些不是真正的结核病人),而使得诊断为涂阴肺结核的病人有较好的治疗转归。其他人提出了相反的假设,即在撒哈拉沙漠以南的南部非洲观察到的涂阴肺结核病人死亡率高,恰恰是因为这些病人未患结核病,但却死于误诊为结核病的其他某种疾病¹⁸。还有一种解释是,在我们的研究人群中,涂阴肺结核病人被早期诊断,从而改善了其治疗转归。这一解释与美国最近对感染 HIV 的结核病人的一项分析结果相一致,这项分析也显示了涂阴肺结核病人的死亡率低于涂阳肺结核病人¹⁹。

在资源有限的地区,结核病诊断延误可能会导致高死亡率和死亡提前。尽管我们没有收集有关病人确切的诊断方法的数据,但我们知道医生主要依靠痰涂片镜检诊断结核病,这一方法对 HIV 感染者中结核病的诊断相对来讲不够敏感^{18,20}。胸部 X 线检查很少使用,不能做痰培养,用于诊断肺外结核的其他技术(例如淋巴结穿刺)几乎从未使用过。因此,急需另外的研究提供证据,以确定针对 HIV 感染者的结核病筛查和诊断方法,确定在柬埔寨和其他资源有限的地区如何更好的使用已经证实的技术(例如痰培养),并评估尽早诊断结核病是否可以降低感染 HIV 的结核病人的死亡率²¹。

本研究存在 2 个主要缺陷。首先,在国家规划收集的数据中,没有感染 HIV 的潜在危险因素的数据,包括酗酒和危险行为。其次,由于不是所有的病人都进行了结核病筛查或 HIV 检测,所以用于分析危险因素的人群存在潜在的偏倚。通过对这些接受筛查或检测者的分析揭示:没有症状的 HIV 感染者很少接受结核病筛查;与未接受 HIV 检测者相比,更多的年龄在 18~34 岁之间的涂阳肺结核病接受 HIV 检测(未公布的数据);在未接受 HIV 检测的人群中,我们不知道其 HIV 感染的状况;在未接受结核病筛查的人群中,我们也不知道其结核病的状况。本研究采用回顾性的方法,这样的选例偏倚是不可避免的。

结 论

本研究提供了重要的基线流行病学证据,以支持在东南亚地区执行目前世界卫生组织建议的对 HIV 感染者进行结核病筛查和对结核病人进行 HIV 检测。这些数据对具有相似结核病和艾滋病疫情的其他东南亚国家可能也是有用的。最为重要

的是,这一研究证明了:在东南亚地区,结核病和艾滋病带来的巨大公共卫生负担,以及艾滋病合并结核病人的过早死亡。

(王冬梅 译,王雪静 校,何广学 审)

Acknowledgements

The authors would like to thank the United States Agency for International Development for funding both the TB-HIV project in Banteay Meanchey and this evaluation. They also acknowledge WHO Cambodia, Family Health International (FHI) and the Japan International Cooperation Agency (JICA) who sponsor the other three TB-HIV pilot projects started in 2003 and who each provided valuable information. They also thank Dr K G Castro, Dr M F Iademarco, Dr B I Miller and Ms A Lanner for their review of this manuscript.

References

- 1 World Health Organization. Interim policy on collaborative TB-HIV activities. WHO/HTM/TB/2004. 330. Geneva, Switzerland; WHO, 2004.
- 2 World Health Organization. WHO report 2005. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2005. 349. Geneva, Switzerland; WHO, 2005.
- 3 Mukadi Y D, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-152.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Spotlight on syndemics. Atlanta, GA, USA: CDC, 2007. <http://www.cdc.gov/syndemics/overview.htm> Accessed June 2007.
- 5 Freudenberg N, Fahs M, Galea S, Greenberg A. The impact of New York City's 1975 fiscal crisis on the mberculosis, HIV, and homicide syndemic. *Am J Public Health* 2006;96:424-434.
- 6 Singer M, Clair S. Syndemics and public health: reconceptualizing disease in bio-social context. *Med Anthropol Q* 2003;17:423-441.
- 7 Joint United Nations Program on HIV/AIDS. AIDS epidemic update; December 2005. Geneva, Switzerland: UNAIDS, 2005.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. Screening HIV infected persons for tuberculosis-Cambodia, January 2004 February 2005. *MMWR* 2005;54:1177-1180.
- 9 Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;43:42-46.
- 10 Quy H, Nhien D, Lan N, Borgdorff M, Broekmans J. Steep increase in HIV prevalence among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City. *AIDS* 2002;16:931-932.
- 11 Quy H, Cobelens F, Lan N, Buu T, Lambregts C, Borgdorff M. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:45-51.
- 12 Ministry of Health; National Center for HIV/AIDS, Dermatology, and STD. Report on HIV sentinel surveillance in Cambodia 2002. Phnom Penh, Cambodia; MOH, 2002. <http://www.nchads.org/Doc/Publication/HSS/Final%20HSS%202002.pdf> Accessed 19 February 2006.
- 13 World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003. 313. Geneva, Switzerland; WHO, 2003. http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/index.html Accessed June 2007.
- 14 Breiman L, Freidman J, Olshen R, Stone C. Classification and regression trees. New York, NY, USA: Wadsworth,

- 1984.
- 15 Hargreaves N J, Kadzakuanja O, Whitty C J, Salaniponi F M, Harries A D, Squire S B. 'Smear-negative' pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:847-854.
 - 16 Harries A D, Hargreaves N J, Gausi F, Kwanjana J H, Salaniponi F M. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1000-1005.
 - 17 Kang'ombe C T, Harries A D, Ito K, et al. Long-term outcome in patients registered with tuberculosis in Zomba, Malawi; mortality at 7 years according to initial HIV status and type of TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:829-836.
 - 18 Siddiqi K, Lambert M L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:288-296.
 - 19 Shah N, Schneider E, Nelson L, Laserson K, Wells C. Risk factors for smear-negative pulmonary tuberculosis among HIV-infected patients in the United States, 1993-2003. San Diego, CA, USA: American Thoracic Society International Conference, 2006.
 - 20 Smith R L, Yew K, Berkowitz K A, Aranda C P. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest* 1994;106:684-686.
 - 21 World Health Organization. TB-HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.

马德里一个传染病科的移民结核病流行病学和临床特征

Epidemiology and clinical features of tuberculosis in immigrants at an infectious diseases department in Madrid

S. Diz,* R. López-Vélez,* A. Moreno,† J. Fortún,† L. Moreno,† E. Gómez-Mampaso,‡ E. Navas,† S. Moreno†

* Unit of Tropical Medicine, Department of Infectious Diseases, † Department of Infectious Diseases, ‡ Mycobacteria Section, Department of Microbiology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

摘要

目的: 对西班牙马德里一所三级医院 1990 年 1 月—2002 年 12 月就诊的本国出生居民和移民进行结核病患病情况的比较分析。

结果: 全人群结核病 (TB) 年发病率从 1990 年的 141/10 万降低到 2002 年的 73/10 万; 但是, TB 疫情在移民群体中呈现上升趋势 (从 1990 年的 1% 上升到 2002 年的 27%), 在 1353 名移民中诊断 TB 98 例 (总的检出率为 7.2%)。移民组 TB 患者的平均年龄 30 岁 (6~77), 男性占 54%, 大部分来自拉丁美洲 (55%) 和非洲 (37%), 在抵达西班牙后 2 年内被诊断的 TB 占 69%。在接受检查的病人中, 结核菌素阳性占 88%。6% 的病人合并艾滋病病毒感染, 而本国出生居民组 TB 患者合并艾滋病病毒感染率为 37% ($P < 0.001$)。在 2 组中, 肺结核都是最常见的类型 (移民组 79%, 本

国出生居民组 80%), 痰涂片阳性率不存在差异 (分别是 70% 和 75%)。移民组的原发耐药率显著高于本国出生居民组 (移民组 13%, 本国出生居民组 $< 6%$, $P < 0.05$)。移民组强化期都采用了四联药方案。总体上, 82% 的病人治愈, 1 例病人死于播散性疾病 (1%), 17 例病人的随访数据不全 (17%)。

结论: 移民组 TB 患病时的临床症状与本国出生居民组相似, 但其发病的危险因素与本国出生居民组已知的危险因素不同。由于移民组的高原发耐药率, 强化期的治疗应给予四联用药, 直至药敏结果出来。

关键词: 结核; 移民; 马德里; 危险因素; 耐药

最近几年许多工业化国家的结核病 (TB) 发病率呈现回升趋势, 这在很大程度上受来自结核病高疫情国家移民 TB 患病人数上升的影响¹。移民对各工业化国家结核病流行病学的影响不尽相同: 美国有接近 50% 的 TB 患者是非本国出生的居民², 而这些居民目前仅占总人口的 10%; 西欧国家外国人的结核病检出率大约为 30%, 但存在显著的地理差异, 北部国家 (瑞典、丹麦、挪威) 在 60% 以上, 而芬兰和南部欧洲国家 (希腊、葡萄牙、西班牙) 在 15% 以下³。

以前, 西班牙的结核病流行病学并未受到移民现象以及当地艾滋病 (AIDS) 的影响, 其原因是移民只占了很小的比例⁴, 但是, 最近发现发生了

很大变化, 主要是由于移民结核病发病率的上升^{5,6}。2000 年以来, 西班牙的移民数量持续、显著上升, 有些时候这里只是非洲和拉丁美洲移民去往其他欧洲国家最终目的地的中转站。2005 年, 移民 ($n = \sim 2\,672\,000$) 占了整个国家人口的 8.4%, 与之相比, 2000 年仅占 2.2%⁷; 在马德里, 这个比例从 2001 年的 6.6% 上升到 2003 年 11.6%⁸。然而, 到目前为止, 只有少数的研究分析了移民数量上升对西班牙 TB 流行病学的影响^{6,8-15}。这个人群的疾病谱不仅受迁出国社会经济和卫生条件的影响, 还受迁入国的生活习惯影响。更好地理解这些因素有助于制定针对性更强的疾病控制措施。

本研究分析了西班牙马德里一所三级医院传染病学热带医学组的 12 年数据,目的是描述移民结核病流行病学和临床特征,与本国出生居民作比较。

材料与方 法

病人

西班牙马德里的该所三级医院拥有 1 100 张床位,服务覆盖人口 526 000 人,该医院 1990 年 1 月—2002 年 12 月诊断的所有 TB 患者纳入本次研究的队列。本项研究重点关注在热带医学组诊治的移民 TB 流行病学、临床和微生物学特征,治疗结束后,对所有的患者仍进行了 6—36 个月的监护。除了对患者的临床资料进行详尽的回顾,还将这个移民队列与同一时期在该病区经微生物学确诊为 TB 的本国出生居民队列(未区分是否合并艾滋病病毒 [HIV] 感染)作了比较。由于回顾性研究本身的特点,本研究不需要伦理学的知情同意。

结核病诊断标准

所有的病例都按照世界卫生组织 (WHO) 定义的 TB 诊断标准来诊断、耐药分型、选择抗结核药物、治疗效果和随访¹⁶。一个“明确”的 TB 病例指经培养确认是由结核分枝杆菌引起的疾病。除了“明确”的结核病病例,其他结核病的诊断需同时满足以下 2 个条件:(1) 临床医生判定病人的临床表现和/或影像学表现和/或症状符合结核病的特征;(2) 临床医生决定病人采用全疗程的抗结核药物治疗。

诊断程序

所有怀疑 TB 的患者都遵循了同样的诊断流程:

- 1 结核菌素试验 (TST): 皮下注射 2 个结素单位 (TU) 纯蛋白衍生物 (PPD)。硬结直径 ≥ 10 mm 时判断为 TST 阳性,合并 HIV 感染时 TST 阳性标准为硬结直径 5 mm¹⁷。

- 2 拍 X 线胸片。

- 3 微生物学检测: 对临床标本进行抗酸染色 (AFB), 使用专门的培养基 (Coletsos 和液体培养基) 进行结核分枝杆菌的培养。结果阳性时, 分辨菌株, 并按照标准程序进行体外药物敏感性测试 (DST)。

- 4 所有病人都做了血清学 HIV 抗体检测。

治疗随访

在热带医学组, 抗结核治疗并不是全疗程都在直接面视下服药, 门诊为每个病人都制定了随访时间表, 这样确保病人出院以后仍然能够进行随访, 直至疗程结束。(1) 病人住院期间的治疗都是在直接面视下进行, 当 AFB 阴性时出院。(2) 出院以后, 在治疗 2 个月末、开始继续期治疗之前, 病人来门诊随访 1 次, 这次随访以后, 如果没有发生不良反应或/和不需要改变治疗方案的情况下, 病人在 3 个月后再次随访。(3) 完成疗程后, 病人被转诊到初级卫生保健中心。

统计学分析

所有的数据分析采用 SPSS 10.0 软件 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)。分类变量的差别采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 连续变量的差别采用 Mann-Whitney U 检验, 所有检验都是双侧检验, $P < 0.05$ 时判定为有显著性差异。

结 果

研究期间, 总计有 1 353 名移民来热带医学组就诊, 其中诊断 TB 98 例, 总检出率为 7.2%。按照移民迁出国所在大洲来分类描述基本人口统计学特征、TB 病变部位和 DST 模型, 见表 1。大部分病人 (54%) 为男性, 平均年龄 30 岁 (范围 6~77 岁), 75% 的处在 15~34 岁。大部分病人来自拉丁美洲 (55%) 和非洲 (37%): 秘鲁 (26 例)、厄瓜多尔 (15 例)、赤道几内亚 (8 例) 是报告最多的迁出国。被诊断为结核病之前, 在西班牙的平均居住时间为 36 个月; 其中 69% 的病人 < 2 年。与结核病最相关联的疾病是合并 HIV 感染 (6%), 主要是非洲移民, 以及酒精中毒 (5%)。66% 的病人为肺结核 (其中 70% AFB 涂片阳性, 83% 培养阳性), 21% ($n=20$) 是肺外结核 (大部分是淋巴结核), 13% (13 例) 是血行播散性结核。累及肺部的疾患占 79%。74 例病人经 PPD 试验后, 65 例 (88%) 阳性。最常见的影像学表现是空洞 (49% 的肺结核病人)。70 例病人 (71%) 做了 DST 试验, 其中 87% 对所有一线抗结核药敏感。13% 的病人原发耐药, 其中, 9% 的病人仅对异烟肼 (INH) 耐药, 4% 的病人为耐多药。值得注意的是, 所有耐多药菌株都来自南美的病人 (秘鲁和厄瓜多尔)。7 个菌株没有进行 DST 试验, 因为 1995 年之前诊断结核病时, 还没有开展常规 DST 试验, 或者由于临床样本量太小而无法进行 DST

试验。

表 1 按照移民迁出国的地域描述移民 TB 的人口统计学、临床和微生物学特征

	非洲	拉丁美洲	亚洲	西欧
病人数: <i>n</i>	36	54	4	4
年龄: 岁, 中位数 (范围)	29 (18-63)	30 (18-77)	16 (6-37)	29 (14-40)
性别: 男性	64	50	0	75
入境时间: 月, 中位数 (范围)	35 (1-80)	39 (2-300)	41 (3-144)	22 (1-36)
结核病发病率 > 150/10 万的迁出国: %	92	27	100	0
合并 HIV 感染: %	14	2	0	0
病变部位: %				
肺部	58	72	50	75
肺外	28	17	25	0
血行播散	14	11	25	25
DST: <i>n/N</i> (%)				
全部敏感	16/18(89)	40/47(85)	2/2(100)	3/3(100)
主要对 INH 耐药	2/18(11)	7/47(15)	0	0
耐多药		3/7		

TB = 结核病; HIV = 人类免疫缺陷病毒; DST = 药物敏感试验; INH = 异烟肼。

所有移民都采用一线抗结核药物的四联用药方案: INH、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇。经过随访, 60 例 (61%) 病人治愈。其中 6 例病人由于初治失败 (1 例中途退出治疗, 有证据显示其余的病人存在耐多药菌株导致复发), 开始使用复治治疗方案。20 例病人 (21%) 完成疗程; 13 例病人 (13%) 丢失 (包含 1 例由于耐多药而采用复治方案的病人), 4 例病人 (4%) 在另外一个医院治疗随访 (包含 1 例由于耐多药而采用复治方案的病人), 仅 1 例病人 (1%) 由于血行播散性结核而死亡。总体上药物不良反应发生率为 20%, 大部分 (50%) 是肝损害, 导致 12% 的病人退出治疗。

研究期间, 总计有 1397 名本国出生居民在热带医学组经微生物学实验确诊为 TB。其中, 37% 的病人合并 HIV 感染, 而上述移民组 TB 患者的 HIV 感染率仅为 6% ($P < 0.001$)。图 1 和图 2 表明, 在研究期间, 本国出生居民的 TB 发病比例在下降, 而移民的 TB 发病比例在上升。移民的 TB 年发病比例从 1990 年的 <1% 上升到 2002 年的 27%。从临床的角度, 本国出生居民组和移民组的肺结核类型构成不存在差异: 本国出生居民组是

77% (其中 81% 合并 HIV 感染), 移民组是 79%。本国出生合并 HIV 感染居民组的血行播散性结核所占比例较高 (33%)。本国出生居民组最常见的肺外结核是淋巴结结核。

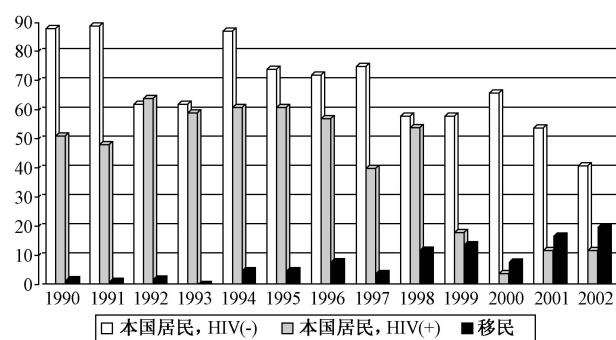


图 1 移民、HIV 感染的本国居民、HIV 未感染的本国居民 TB 年发病率的趋势

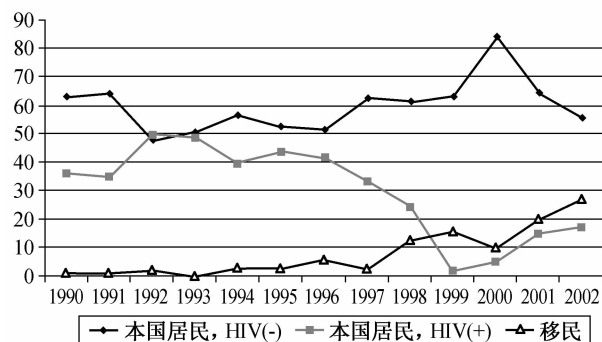


图 2 移民、HIV 感染的本国居民、HIV 未感染的本国居民 TB 构成比的趋势

2 组肺结核病人中痰 AFB 试验阳性病人的构成比不存在差别: 本国出生居民组 HIV 阴性的肺结核病人中, 76% 是涂阳结核; 这个比例在本国出生居民组合并 HIV 感染的肺结核病人中是 73%; 在移民组中是 70%。

移民组结核菌的原发耐药率是 13%, 本国出生居民组中 HIV 阴性的病人是 3%, 本国出生居民组中合并 HIV 感染的病人是 5.5% ($P < 0.05$)。

讨论

这项研究回顾了 12 年的数据, 我们发现, 尽管移民中 TB 发病比例在逐渐上升 (从 1990 年的 1% 上升到 2002 年的 27%), 全人群的 TB 年发病率从 1990 年的 141/10 万下降到了 2002 年的 73/10 万。这些发现与来自马德里社区的报告一致¹⁸, 据他们报道, 全人群 TB 年发病率从 1996 年 35/10 万下降到 2001 年的 21/10 万, 而移民的结核病发病在显著上升: 2001 年有 25% 的结核病人是移民, 这几乎是 2000 年的 2 倍 (15%)。马德里另外一所

医疗机构对全人群的一项研究结果报告了相似的数据⁸。这种流行病学的改变与西班牙其他城市和地区同期研究发现的模型相类似^{9-12,15}，20世纪末的几年其他欧洲国家也报道了类似结果^{3,19-21}。西班牙本国出生居民 TB 发病率的下降，主要是因为1996年始开展高效抗逆转录病毒治疗后，采取了有力的 HIV 感染控制和 AIDS 相关并发症处理措施的结果。

在我们研究对象中，移民中50%以上的TB患者来自拉丁美洲，反映了西班牙和马德里的移民总体流向，2002年马德里最大的移民群体来自拉丁美洲（66%），其次来自欧洲其他国家（17%）；而在2003年这些比例分别上升到38.61%和21.98%，来自非洲的移民上升到19.56%¹⁸。

据其他工业化国家报告，移民中主要是青壮年患TB^{19,23,24}。这与本国出生居民成鲜明对比，本国出生居民的TB患病呈双峰曲线，第1个峰是25岁到34岁年龄组，第2个峰是>75岁年龄组。²⁵尽管与其他组别的差别不是很显著^{8,15,19,23}，我们还是发现，患TB的移民中男性比例偏高，可能是由于我们研究的队列中缺乏与男性患病相关的危险因素，例如贫穷和酒精中毒。尽管性别的分布与迁出国所在大洲有关，一些工业化国家开展的研究表明，男性移民患TB的风险高于女性²³。

在我们的移民组中，本国出生居民组患TB的危险因素流行率低，例如，合并HIV感染（分别是6%和17.7%）、酒精中毒（分别是5%和11.6%）或者药物滥用（接近13.8%的本国出生居民存在这种情况）²⁵。因此，我们医院移民患TB的经典模型是：青年男性，无违禁药品和/或酒精滥用史，没有患慢性疾病，这与其他研究的结果很类似^{8,15,24,26}。

从流行病学和公共卫生的角度，很有必要弄清楚病人从抵达西班牙至TB发病的时间进程。在我们的研究队列中，大部分TB患者在抵达后的前3年内发病，这个结果与其他一些研究报道的时间非常短的结果相一致，在西班牙这段时间的中位数是18个月^{8,14,15}。在其他工业化国家，例如美国和加拿大，这段时间呈现延长的趋势，在抵达后的前5年内发病的百分比分别为51.5%和35%^{24,26}。在西班牙这个进程相对较短，其原因可能是移民抵达后，恶劣的社会和卫生状况进一步增加了许多移民都要面对的适应新环境的压力。大量的流行病学和分子遗传学研究表明，这种TB很可能是原有结核菌潜伏感染的复发，而不是新近原发感染²⁷。我们

的研究结果表明，迁出国TB发病率越高，移民抵达西班牙后发病时间越短，这与复发的假说相符。移民抵达2年以后，TB的发病风险下降，这可能是由于与迁出国相关的危险因素的影响效果在减小（美国的移民也有类似报道）²⁸，以及仍停留在这个国家的移民的生活水平普遍得到提高有关。因此，筛查项目应重点针对抵达西班牙不足1年的移民。

尽管我们的样本量很小，但分析结果表明，在不考虑HIV感染影响的前提下，移民对1种或多种抗结核药物的原发耐药率明显高于本国出生居民。西班牙的其他一些研究发现，耐药水平从2.4%到33%，移民的总体耐药率>5%^{12,15}，这反映了迁出国的TB流行水平。最近WHO的数据报道，来自厄瓜多尔、摩洛哥、哥伦比亚和秘鲁的未经治疗的移民耐药率显著高于本国出生居民²⁹。这提示，对来自这些地区的移民TB患者，一开始就应当给予四联用药的治疗方案，并且同时对他们的临床样本进行常规DST试验。

尽管在西班牙的一些地方，病人治疗过程中的随访丢失是一个突出的问题¹⁵，但在本研究中，丢失率比较低（13%）。这可能是因为在我们的医院有一个专门TB组，由传染病医生队伍来管理病人，以及热带医学组向出院后的病人提供周到的门诊治疗关怀，与初级卫生保健系统保持了密切的合作关系。

总之，移民群体中TB的疫情呈上升趋势，并且在临床和流行病学特征上与本国出生居民有很大不同。这些不同的特点，有助于我们制定实施针对性更强的项目来提高移民群体的疾病防治水平。对移民进行密切的监测，尤其是在移民抵达后的前几年内，强化期采用四联药方案，对他们的临床样本提供常规耐药检测以及严密治疗随访程序，将有助于我们更好地控制当地的TB病。

（赖钰基译，王雪静校，何广学审）

References

- 1 Reider H L, Zellweger J P, Raviglione M C, Keizer S T, Migliori G B. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994;7:1545-1553.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis cases and case rates per 100 000 population by origin: United States, 1991-2001. Atlanta, GA, USA: CDC, 2002. <http://www.cdc.gov/tb/surv> Accessed May 2007.
- 3 Institut de veille sanitaire, WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Tuberculosis in Europe & Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV). Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2002. Saint Maurice, France; Euro TB, 2002.
- 4 Diez M, Huerta C, Moreno T, et al. Tuberculosis in

- Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;4:295–300.
- 5 Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid 2000–2003. Documentos técnicos de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, nº 64. Madrid, Spain; Pública de la Comunidad de Madrid, 2000.
 - 6 Vallés X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansá J M, Caylá J A. Imported tuberculosis; an emerging disease in industrialised countries. *Med Clin [Barc]* 2002; 118:376–378.
 - 7 Sanz-Peláez O, Caminero-Luna J A, Pérez-Arellano J L. Tuberculosis and immigration in Spain. Evidences and controversies. *Med Clin [Barc]* 2006;126:259–269.
 - 8 Arce Arnáez A, Inigo Martínez J, Cabello Ballesteros L, Burgoa Arenales M. Tuberculosis and immigration in a health sanitary area in Madrid, Spain. *Trends in 1994–2003. Med Clin [Barc]* 2005;125:210–212.
 - 9 Alcalde J, Altet N, Audera C, et al. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin [Barc]* 2003;121:549–562.
 - 10 Rogado González M C, Alvarez-Ossorio R, Castillo Diaz E, Hidalgo Rico M A, Fernández A A, Salas Coronas J. Características de la tuberculosis en el Poniente de Almería en los últimos 8 años. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:163.
 - 11 Peñaranda M, Villalonga M, Ribas M A, et al. Study of immigrants with tuberculosis in a tertiary hospital over a five year period. *Enf Emerg* 2004;6:156.
 - 12 Sánchez F, Osorio D, López Coloés J L, et al. Epidemiología de la tuberculosis importada en un área urbana de alta endemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(Suppl 1):24–32.
 - 13 Orcau A, Edisson J, Jansá J M, Caylá J A, Gómez J, González J. Análisis de la tuberculosis en una gran ciudad; influencia de los nuevos inmigrantes. *Enf Emerg* 2004;6:227.
 - 14 Navarro P, Cañas F, Cabrera J, Angel-Moreno A, Martín A M, Pérez Arellano J L. Tuberculosis en inmigrantes en el Area Sur de Gran Canaria; un perfil diferente. *Enf Emerg* 2004;6:176.
 - 15 Ramos J M, Masiá M, Rodríguez J C, Padilla I, Soler M J, Gutierrez F. Tuberculosis in immigrants; clinical and epidemiological differences as compared to the native population (1999–2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:315–318.
 - 16 World Health Organization. Treatment of tuberculosis; guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003. 313. Geneva, Switzerland; WHO, 2003.
 - 17 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1–51.
 - 18 Comunidad de Madrid. Informe del registro de casos de tuberculosis 2001. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2003. Madrid, Spain; Instituto de Salud Pública, 2003;9:3–39.
 - 19 Codecasa L R, Porretta A D, Gori A, et al. Tuberculosis among immigrants from developing countries in the province of Milan, 1993–1996. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:589–595.
 - 20 Diel R, Schneider S, Meywald-Walter K, Ruf C-M, Rüscherger S, Niemann S. Epidemiology of tuberculosis in Hamburg, Germany; long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. *J Clin Microbiol* 2002;40:532–539.
 - 21 Chief Medical Officer, Ministry of Welfare, Health and Culture. Annual reports. The Hague, The Netherlands; Ministry of Welfare, Health and Culture, 1951–1990.
 - 22 Caminero J A, Caylá J A, Lara N. Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991–1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:236–242.
 - 23 Rapiti E, Fano V, Forastiere F, et al. Determinants of tuberculosis in an immigrant population in Rome: a case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:479–483.
 - 24 Talbot E A, Moore M, McCray E, Binkin N J. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1993–1998. *JAMA* 2000;284:2894–2900.
 - 25 Grupo de trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis. Diagnosis and treatment of tuberculosis in Spain. Results of the Multicentre Project of Tuberculosis Research. *Med Clin [Barc]* 2001;116:167–173.
 - 26 Canada Communicable Disease Report. Tuberculosis among the foreign-born in Canada. *Can Commun Dis Respir* 2003;29:10–16.
 - 27 Geng E, Kreiswirth B, Driver C, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002;346:1453–1458.
 - 28 Nolan C M, Elarth A M. Tuberculosis in a cohort of South-east Asian refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805–809.
 - 29 The World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999–2002. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. WHO/HTM/TB/2004. 343. Geneva, Switzerland; WHO, 2004.

通过加强村医向县结防所转诊结核病可疑者提高病人发现

Increasing TB case detection through intensive referral of TB suspects by village doctors to county TB dispensaries

C. F. Xiong, * Y. Fang, † L. P. Zhou, * X. F. Zhang, * J. J. Ye, * G. M. Li, * X. Liu, * X. J. Wang, * C. F. Yang*

* Institute of Tuberculosis Control and Prevention, Hubei Provincial Centre for Disease Control and Prevention, Wuhan, † Department of Preventive Medicine, Medical College of Xiamen University, Xiamen, People's Republic of China

摘要

目的: 探索提高结核病人发现的新方法。

方法: 30 个区/县参与本研究。经过培训的村医对结核病可疑症状者进行调查并转诊至县结防所, 定点乡镇卫生院或综合医院进行免费痰涂片检查。综合医院报告的结核病人和可疑者如在转诊过程中丢失, 由县级结防人员进行追踪。

结果: 共发现 12 091 例新涂阳肺结核病人。新涂阳肺结核病人登记率由项目前的 36.2/10 万提高至项目后的 49.9/10 万, DOTS 策略下的病人发现率达到 86%。登记的 43 464 例结核病可疑者中,

15 363 (35.3%) 例是由村医和综合医院医生转诊的。转诊率明显上升 ($P < 0.01$)。在转诊的 15 363 例病人中, 3 870 例被诊断为新涂阳肺结核病人。在 3 类不同的显微镜痰涂片检查中心, 其结核病可疑者的痰检率和涂阳检出率明显不同, 具有统计学意义。追踪率为 70.9%, 但追踪到位率只有 33.1%。

结论: 加强村医转诊结核病可疑者到县结防所, 是提高病人发现率的有效途径。同时对病人和村医进行转诊激励也十分必要。

关键词: 结核, 肺; 病人发现; 预防; 控制

自 1992 年以来, 中国湖北省通过世行贷款和地方政府投入扩展了 DOTS 策略。然而到 2003 年底, 新涂阳肺结核病人的发现率只达到 63.8% (世界卫生组织报告中国的病人发现率为 43%)¹。为提高结核病人发现率, 实现到 2005 年新涂阳肺结核病人发现率达到 70% 的全球目标², 湖北省成功申请实施了第四轮 FIDELIS 项目。该项目的主题就是“通过加强村医向县结防机构转诊结核病可疑者, 提高结核病人发现率”。该项目的起止时间为 2004 年 11 月—2005 年 10 月, 项目覆盖 30 个区/县。结果如下。

材料和方法

数据来源

2003 年结核病人登记率低于湖北省平均水平的 30 个县/区参与该项目。所有数据来源于 2004

年 11 月—2005 年 10 月间 FIDELIS 项目的月报、季报表以及湖北省统计年报。该项目经湖北省结核病防治所伦理委员会审核同意, 项目中的所有病人均签署知情同意书。

技术培训

省工作组制定技术策略, 并对 30 个县结防所的医务人员进行培训。县结防人员则负责对辖区综合医院、乡镇卫生院医生及村医进行培训, 市级结防人员则负责对综合医院医师和乡镇显微镜痰检中心的检验人员进行培训。

健康教育与健康促进

共向村医、病人及村干部发放了 35 000 份印有结核病防治知识的台历。每月当中有 1 周通过广播、电视进行结核病防治知识以及结核病免费治疗政策等的滚动宣传。

结核病可疑者转诊

由村医对咳嗽、咳痰>3周或咯血的病人进行登记,并转诊至县结防机构或附近的显微镜痰检中心进行免费检查。确诊的肺结核病人可获得1美元交通补助,村医转诊推荐1例涂阳病人可获得3美元奖励。

查痰点的建立

项目共增建了43个乡镇查痰点,14个县级综合医院查痰点。省工作组负责提供双目显微镜、试剂、痰盒和玻片。

结核病可疑者的追踪

县结防人员每天浏览国家疾病预防控制信息网,将综合医院上报的结核病可疑者的地址和姓名打印下来。从事督导的县级结防人员将未到结防所门诊或查痰点就诊的可疑者,通过电话或书信形式通知乡镇医生和村医。乡镇医生和村医随即进行追踪,并将其转诊至县结防结构或指定查痰点。如果病人在1周内未到县结防所就诊,则县结防人员进行追踪。

痰检质控

县结防所的检验人员每月对查痰点进行督导,每周对所有涂片进行复检。

统计学分析

利用SPSS统计软件13.0版(美国芝加哥SPSS公司)对数据进行卡方检验分析。检验标准取0.05。

结 果

病例发现情况

2004年11月—2005年10月间,30个县/区共发现新涂阳肺结核病人12091例,新涂阳肺结核病人登记率由项目前的36.2/10万(2003年1—12月)上升至项目后的49.9/10万(2004年11月—2005年10月)。二者的差异有统计学显著性($\chi^2=530.8, P<0.01$),见表1。根据WHO的估算,湖北省涂阳肺结核发病率为58/10万,因此DOTS策略下肺结核病人发现率为86.0%。

首诊来源

结防所登记的结核病可疑者主要包括病人主动就医和村医、综合医院医生转诊2种。项目期间登

记的结核病可疑者例数(43464)明显高于项目前(33816)($\chi^2=1230.1, P<0.01$)。特别是结核病可疑者的转诊率由项目前的21.7%上升到项目后的35.3%($\chi^2=1718.3, P<0.01$)。在转诊的15363例结核病可疑者中,3870例确诊为新涂阳肺结核病人,占项目期间病人发现总数的32%(3870/12091),见表2。

表1 30个县/区项目前后新涂阳肺结核病人登记率

时期	人口(万)	新涂阳肺结核病人数(例)	新涂阳肺结核病人登记率/10万
项目前	2426.8	8788	36.2
项目后	2420.9*	12091	49.9

$\chi^2=530.8, P<0.01$

*人口数截至到2004年底。

表2 项目前后的疑似肺结核病人登记率和转诊率

期间	人口数(万)	转诊率n(%)	登记总例数	例数率/1000
项目前	2426.8	7324(21.7)	33816	1.39
项目后	2420.9	15363(35.3)	43464	1.80
合计	4847.7	22687(29.4)	77280	1.60

$\chi^2=1718.3, P<0.01 \quad \chi^2=1230.1, P<0.01$

不同查痰点的病例发现情况

30个项目县共有87个查痰点,其中30个在县结防所,14个在医院,43个在乡镇卫生院。结果显示,不同查痰点的结核病可疑者查痰率明显不同,具有显著性差异($\chi^2=145.9, P<0.01$):县结防所和医院的查痰率分别为71.2%和72.6%,明显高于乡镇卫生院($\chi^2=145.5, P<0.01$,使用卡方域值法)(表3)。而且,在接受痰涂片检查的结核病可疑者中,涂阳检出率也存在明显差异($\chi^2=367.3, P<0.01$):涂阳检出率在县结防所和医院之间($\chi^2=120.5, P<0.01$),县结防所和乡镇卫生院之间($\chi^2=250.7, P<0.01$)以及综合医院和乡镇卫生院之间($\chi^2=16.8, P<0.01$)均存在明显差异。县结防所的涂阳检出率最高(48.4%),其次是乡镇卫生院(26.1%),最低是综合医院(9.0%)(表3)。县结防所、乡镇卫生院和综合医院发现的涂阳肺结核病人的构成比分别为98.3%,1.5%和0.2%。

结核病可疑者的追踪

项目期间,综合医院共报告11648例结核病可疑者,其中7768例未到县结防所就诊,需要追踪;共追踪到5509例结核病可疑者(70.9%),其中1821例(33.1%)到县结防所接受进一步检查,614例确诊为涂阳肺结核病人。

表3 不同查痰点的痰检结果比较

机构类型	查痰点 <i>n</i>	登记的 结核病 可疑者 <i>n</i>	接受痰涂 片检查的 结核病 可疑者 <i>n</i>	痰检率 (%)	痰涂片 阳性病 例数 <i>n</i>	痰涂片 阳性 检出率 (%)
县结防所	30	41612	29617	71.2	14342	48.4*
综合医院	14	351	255	72.6	23	9.0*
乡镇卫生院	43	1501	852	56.8*	222	26.1*
合计	87	43464	30724	70.7	14587	47.5
				$\chi^2=145.9^\dagger$	$\chi^2=367.3^+$	
				$\chi^2=145.5^\ddagger$	$\chi^2_1=120.5^\S$	
					$\chi^2_2=250.7^\P$	
					$\chi^2_3=16.8^\#$	

* $P<0.01$

† 3类查痰点查痰率比较。

‡ 县结防所、综合医院和乡镇卫生院之间查痰率比较的卡方检验修正值。

§ 县结防所和综合医院的涂阳检出率比较。

¶ 结防所和乡镇卫生院的涂阳检出率比较。

综合医院和乡镇卫生院的涂阳检出率比较。

讨 论

控制结核病最有效的手段是发现和治愈传染源。目前在中国,大部分省的新涂阳肺结核病人治愈率在90%以上³,但病人发现率并不高。根据2004年的WHO报告,我国2003年的新涂阳肺结核病人发现率只有43%。因此要想有效控制结核病就需要发展新方法来提高病人发现。这就是FIDELIS项目的宗旨。

在项目实施期间,由村医和综合医院医生转诊结核病可疑症状者到县结防所就诊,使得项目县的病人发现有了很大提高。30个县的新涂阳肺结核病人登记率由36.2/10万上升至49.9/10万,新涂阳肺结核病人的发现率达到86%,实现了WHO的目标。

被动的病人发现方式(即对因症就诊的病人进行筛查发现病人)已经被证明是发现结核病人的经济、可行的手段。随着结核病控制的发展和各级政府投入的增加,越来越多的结核病人经主动发现方式发现。研究显示,登记的结核病可疑者例数在项目实施期间有明显增加,这主要是村医和综合医院医生转诊的贡献。发现的新涂阳肺结核病人数也提高了,其中转诊的病人占32%。随着结核病控制投入的进一步增加,这个比例还将继续上升。这充分显示,通过激励手段,加强结核病可疑者的转诊,是提高病人发现的最有效手段之一。

本研究也提示,还需进一步加强查痰点建设。

虽然综合医院查痰点的痰检率为72.6%,要比前一年高出很多(51.0%)⁴,但涂阳检出率依然很低(9.0%)。其中一个主要原因是综合医院的痰标本数量不足。在医院只查1份即时痰,而在县结防所则要求查3份痰(夜间痰[由病人晚上睡前收集],晨痰和即时痰)。根据相关报道,每增加1份痰标本,可提高0.7~6.6%的病人发现率^{5,6}。另一方面,综合医院的检验人员缺乏痰菌检查的培训和实践,可能是导致痰检质量不高的另一个重要原因。此外,结核病实验室室内质量控制体系(EQA)至今未能覆盖综合医院。因此,非常有必要对检验人员加强技术培训并严格实施EQA,以提高综合医院和乡镇卫生院查痰点的工作能力。

虽然结防人员对综合医院网络报告的结核病人开展了追踪,但追踪率和追踪到位率分别为70.9%和33.1%。财力和人力短缺是追踪率偏低的主要原因。而人口流动、病人信息错误(例如姓名和地址错误等)是造成追踪到位率低的主要原因。

(刘青译,贺晓新校,王雪静审)

Acknowledgements

The authors thank the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) and the Canadian International Development Agency (CIDA) for their support. This work was sponsored by a grant from the FIDELIS Project (Grant number: 2004_fid 4 010).

References

- 1 World Health Organization. WHO report 2004. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2004. 331. Geneva, Switzerland; WHO, 2004.
- 2 World Health Organization. WHO report 2002. Global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. WHO/CDS/TB/2002. 295. Geneva, Switzerland; WHO, 2002.
- 3 Jiming C, Xianyi C. Final evaluation report on tuberculosis control under the World Bank loaned China Infectious and Endemic Disease Control Project. Beijing, China; People's Medical Publishing House, 2003; p 18.
- 4 Changfu X, Ya F. Study on enhancement of TB case detection rate through strengthening the collaboration between general hospital and TB control centre. Chin Trop Med 2005; 5: 684-686.
- 5 Xiaolei J, Chuanyu L, Lin W. Epidemic trends of pulmonary tuberculosis and case finding in Henan province. Chin J Tuberc Respir Dis 2002; 25: 15-17.
- 6 Mabaera B, Naranbat N, Dhliwayo P. Efficiency of serial smear examinations in excluding sputum smear-positive tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1030-1035.

肺结核相关生物学与行为学危险因素的研究

Selected biological and behavioural risk factors associated with pulmonary tuberculosis

C. Kolappan, P. G. Gopi, R. Subramani, P. R. Narayanan

Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research, Chennai, India

摘要

目的: 用现患优势比 (POR) 来评估与肺结核有关的独立危险因素, 包括年龄、性别、吸烟、嗜酒等。

方法: 自 2001 年 6 月—2003 年 12 月进行了社区横断面调查。在南印度的一个区随机抽取的村庄中, 共调查年龄 ≥ 15 岁的村民 93945 人, 用胸部症状和胸部 X 光片 (MMR) 作为筛查肺结核的指征。具有上述 2 项指征之一的病人均留取痰标本 2 份 (1 份现场留取, 1 份次日清晨留取): 1 份用于痰涂片镜检抗酸杆菌, 1 份用于结核分枝杆菌培养。痰涂片或培养阳性的病例被判定为菌阳病例。

此外, 只在男性人群中收集吸烟和饮酒史资料, 所有女性均认为无吸烟、饮酒史。

结果: 调查期间共诊断了 429 例菌阳病例。年龄、性别、吸烟和嗜酒的校正 PORs (用 95% 可信区间) 分别为 3.3 (2.7—4.1)、2.5 (1.9—3.3)、2.1 (1.7—2.7) 和 1.5 (1.2—2.0)。

结论: 年龄、性别、吸烟和嗜酒等危险因素与肺结核独立相关, 年龄、性别因素较吸烟、嗜酒相关性更强。

关键词: 结核, 肺; 危险因素; 嗜酒; 吸烟; 现患优势比

南印度的大规模社区结核病调查清晰的显示男性肺结核的患病率和发病率明显高于女性¹⁻³。早年在该区域进行的 Chingleput BCG 实验基线调查报道称男性和女性的感染率分别是 54% 和 46%¹。这些数据表明社区中的男性和女性感染结核的机会是相同的。感染结核的人群中有大约 10% 发展为 TB 病, 包括初次感染后潜伏很多年再复燃的情况。

已知的与发展为肺结核相关的危险因素包括年龄、性别、营养不良、糖尿病、人类免疫缺陷病毒感染等生物学因素; 吸烟、嗜酒等行为学因素和贫穷、过度拥挤、居住条件差等社会经济学因素。其中一些是感染的危险因素, 另一些是感染发展为疾病的危险因素。

在 Tiruvallur 区和 Tamil Nadu 进行了一系列结核病流行调查, 以评价 DOTS 策略对结核病流行病学的影响。在这些调查中, 除了获得年龄、性

别等人口统计学资料外, 还在男性人群中额外收集了吸烟和饮酒量的信息。用现患优势比 (POR) 这一有效的手段来分析这些数据, 以研究肺结核相关的生物学因素和行为学因素。本文展示了这些数据及分析结果, 并对其加以讨论。

方 法

2001 年 6 月—2003 年 12 月进行了社区横断面调查。在南印度的一个区随机抽取一些村庄, 调查了年龄 ≥ 15 岁的村民共 93945 人, 用胸部症状和 X 线胸片 (集体缩影 X 射线照像术, MMR) 作为筛查肺结核的指征。具有上述 2 项指征或其中之一的人均留取痰标本 2 份 (1 份现场留取, 1 份次日清晨留取): 1 份用于痰涂片镜检抗酸杆菌, 1 份用于结核分枝杆菌培养。痰涂片或培养阳性的病例被判定为菌阳病例。

根据传统和本土文化, 该研究区域的女性既不

吸烟也不嗜酒。印度女性的吸烟率非常低(0.4%)⁴，南印度女性的嗜酒率也很低(<1%)⁵。因此，吸烟和饮酒量的调查只局限于男性人群。所有女性均被认为是非吸烟和非嗜酒者。所有男性受试者在进行X线检查的同时进行问卷调查，提问内容包括：暴露的因素(吸烟/嗜酒)、开始吸烟/饮酒的年龄、持续的时间、每天吸烟/饮酒的量(支/ml)，并将结果填入预先设计好的表格。

本研究通过了结核病研究中心伦理委员会的审核，每位受试者均知情同意。

数据分析

本研究通过比较危险因素的暴露组与非暴露组结核病的发生情况，获得暴露危险因素与研究疾病流行的数据。年龄≥45岁的人群为年龄危险因素的暴露组，15~44岁的人群为非暴露组；男性为性别危险因素的暴露组，女性为非暴露组。

POR是一个有效的评估参数。它用于计算每一个危险因素的暴露组与非暴露组的患病优势比。使用SPSS 13.0软件(美国伊利诺州芝加哥SPSS公司)进行分析。通过单因素分析获得原始POR，通过对年龄、性别、吸烟、嗜酒等危险因素进行多元logistic回归分析获得肺结核的校正POR。

4个危险因素的归因交互百分比用如下公式计算：

$$\text{归因交互百分比} = \frac{P(POR-1)}{P(POR-1)+1}$$

P为暴露组患病率，POR为校正后的现患优势比。

结 果

表1为研究人群的年龄和性别分布。93945人中45.5%为男性，54.5%为女性，约70%研究对象为15~44岁的青壮年。

表1 研究人群的年龄和性别分布

年龄组(岁)	男性	女性	总人数
	n(%)	n(%)	
15~44	29863 (31.8)	35452 (37.7)	65315 (69.5)
≥45	12873 (13.7)	15757 (16.8)	28630 (30.5)
合计	42736 (45.5)	51209 (54.5)	93945 (100)

表2为所研究危险因素分组的结核病患病率。年轻和年长组的患病率分别为2.5‰和9.3‰；男性患病率(7.8‰)高于女性(1.9‰)；既吸烟也嗜酒人群的患病率最高(17.3‰)。

表3显示年龄、性别、吸烟和嗜酒4个危险因素的原始和校正后的POR。年龄≥45组的患病风

险是15~44岁年龄组的3.3倍；男性患病风险是女性的2.5倍；吸烟者患病风险为非吸烟者的2.1倍；嗜酒者患病风险是非嗜酒者的1.5倍。

表2 危险因素与结核病患病率

危险因素	病例数	人群数	患病率(1/1000) (95%CI)
年龄, 岁			
15~44	162	65315	2.5 (2.1-2.9)
≥45	267	28630	9.3 (8.3-10.5)
性别			
男性	332	42736	7.8 (7.0-8.6)
女性	97	51209	1.9 (1.6-2.3)
吸烟与嗜酒			
非吸烟, 非嗜酒者	209	77050	2.7 (2.3-3.1)
吸烟者	81	6885	11.8 (9.5-14.6)
嗜酒者	21	3187	6.6 (4.3-10.1)
吸烟、嗜酒者	118	6823	17.3 (14.5-20.7)

CI=可信区间

表4显示危险因素的归因交互百分比。总患病人数的41%归因于年长，41%归因于男性，14%归因于吸烟，5%归因于嗜酒。

表3 肺结核对所选择的危险因素的原始POR和校正POR(95%CI)

危险因素	结核病病例数	非结核病病例数	原始POR	校正POR (95%CI)
年龄, 岁				
15~44	162	65153	1.0	1.0
≥45	267	28363	3.8	3.3 (2.7-4.1)
性别				
女性	97	51112	1.0	1.0
男性	332	42404	4.1	2.5 (1.9-3.3)
吸烟				
非吸烟者	230	80007	1.0	1.0
吸烟者	199	13509	5.1	2.1 (1.7-2.7)
嗜酒				
非嗜酒者	290	83645	1.0	1.0
嗜酒者	139	9871	4.0	1.5 (1.2-2.0)

POR=现患优势比；CI=可信区间；TB=结核病

表4 危险因素的归因交互百分比

危险因素	暴露组患病率	校正POR	归因交互百分比, %
年龄≥45岁	0.30	3.3	41
男性	0.46	2.5	41
吸烟	0.15	2.1	14
嗜酒	0.11	1.5	5

POR=现患优势比

讨 论

本研究地区人群的平均结核感染率为50%；25岁以上男性感染率为80%；35岁以上女性感染率为70%¹。只有约10%的感染者最终发展为结核病。

在年轻组中，结核病患病率较低，说明在

HIV 易感的年轻人群中 HIV 的感染率很低,不足以影响结核病的发生。女性的结核病患病率明显低于男性。这种差异不是由于性别偏倚,因为本项主动病人发现调查的筛查覆盖范围在男性和女性中是均一的。吸烟与嗜酒似乎具有协同作用,使既吸烟也嗜酒男性的结核发病率高于只吸烟或只嗜酒的男性。

与患病率比值相比,用 POR 估测相对发病率指数能够减少假设,因此 POR 更适合用于估测危险因素与肺结核之间的联系⁶。

年龄 ≥ 45 岁组的校正 POR 为 4,表明年龄与结核病密切相关。在本研究地区进行的早期研究均显示年长组的结核病发病率较高¹⁻³。Yu 等研究表明年龄 ≥ 50 岁组相对于年龄 ≤ 30 岁组的患病危险度为 2.7⁷。年龄对于很多疾病都是主要的危险因素。这是因为年长者的大量巨噬细胞功能降低,而巨噬细胞是肺结核宿主防御体系的重要组成部分⁸。

根据本研究结果,男性与女性相比的校正 POR 为 2.6。Yu 等人报道的男性患结核病的相对危险度为 1.9⁷; Buskin 等人的结果与 Yu 相同⁹; Gustafson 等报道男性的比值比为 2.6¹⁰。

免疫反应具有性别差异。有证据显示在生理状态下,雌性激素对免疫系统有益¹¹,而男性激素睾酮具有免疫抑制性¹²。这种免疫差异也许是男性患结核病风险较高的原因所在。

在本研究中,排除其他因素的影响后,吸烟的结核感染者发展为结核病的风险是非吸烟者的 2.1 倍。在 Yu 等的文献中,重度吸烟者的相对危险度为 3.6⁷。Buskin 等也报道烟龄 ≥ 20 年的吸烟者与非吸烟者相比,相对危险度为 2.6⁹。Kolappan 等研究得到吸烟者的比值比为 2.2¹³。Tocque 等报道烟龄至少 30 年的吸烟者的比值比为 2.3¹⁴, Tekkel 等报道当前吸烟者的比值比为 4.6¹⁵。Leung 等报道的在 16~64 岁和 ≥ 65 岁吸烟者的比值比分别为 2.4 和 2.2¹⁶。Alcaide 等研究显示主动吸烟者、被动吸烟者、主动加被动吸烟者的比值比分别为 3.6、2.7 和 5.7¹⁷。

香烟中主要的毒性物质是尼古丁。最近对尼古丁生理效应的一项研究表明尼古丁可以被肺巨噬细胞转化为肿瘤坏死因子 α ,因此吸烟者更易于从潜伏感染发展为活动性结核病¹⁸。

本研究在控制年龄、性别和吸烟等因素后,嗜酒的结核感染者发展为结核病的风险为非嗜酒者的 1.5 倍。酒精对细胞介导的免疫反应具有明显的抑制作用¹⁹。Buskin 等报道,重度嗜酒者的相对患病

危险度为 2.0⁹。

全球结核病防治规划主要通过短程化疗治愈病人以减少现患的病例数,从而减少人群中新感染者的发生。结核病流行的降低更多的是由于患病时间的缩短,而不是发病率的降低。宿主机体免疫缺陷所致内源性复燃的发病率要高于外源性再感染肺结核的发病率²⁰。因此,目前的发病病例为过去的感染发展而来,并不受现患病例短程化疗的影响。

欲有效控制成人肺结核的流行,必须通过阻止由感染到发病,以降低发病率。要实现这一目的,必须依靠有效的疫苗加强对抗结核病的特异性免疫。全球的结核病控制研究应该把研究的重点放在研制有效的抗结核疫苗。应该劝诫吸烟者和嗜酒者摒弃那些不健康的行为习惯,以降低潜伏感染进展为结核病的风险。

本研究的局限性是只评测了选定的危险因素。当评估这些特定危险因素的效应时,并没有控制残存潜在混淆因素的影响,因而可能会高估或低估它们的真实影响。

结 论

年龄、男性、吸烟和嗜酒等危险因素与肺结核独立相关。这些危险因素均在结核感染发展为结核病的过程中发挥作用,年龄、性别的影响较后二者更为显著。只有阻止感染发展为疾病才能有效的控制结核病。DOTS 策略主要控制结核病的传播和病程持续时间,但它并不影响当前的发病率。未来研究的重点应放在寻找有效的措施来阻止感染发展为疾病,例如研制有效的疫苗、劝诫吸烟和嗜酒者放弃危险的不良生活习惯。

(郑晓静 译 张宗德 校 王雪静 审)

Acknowledgements

The authors wish to thank the field staff for their efforts in data collection and valuable contributions under the supervision of Dr K Sadacharam and Dr P P Kumaran, the staff of the Epidemiology Unit and the staff of their Statistics Division in checking data and arranging for computerisation, as well as the staff of the Electronic Data Processing Division for data entry and data management. Data analysis and presentation was supported in part by the World Health Organization with financial assistance provided by the United States Agency for International Development under the Model DOTS Project.

References

- 1 Tuberculosis Research Centre. Tuberculosis prevention trial. Indian J Med Res 1980; 12 (Suppl): 1-74.
- 2 Tuberculosis Research Centre. Trends in the prevalence and incidence of tuberculosis in South India. Int J Tuberc

- Lung Dis 2001; 5: 142–157.
- 3 Gopi P G, Subramani R, Radhakrishna S, et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in South India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1154–1162.
 - 4 Prakash G. Survey of socio-demographic characteristics of tobacco use among 99 598 individuals in Bombay, India using hand-held computers. *Tob Control* 1996; 5: 14–20.
 - 5 <http://web.archive.org/web/20041215113058/www.medivisionindia.com/addiction/introduction.phtml>.
 - 6 Pearce N. Effect measures in prevalence studies. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1047–1050.
 - 7 Yu G-P, Hsieh C-C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle* 1988; 69: 105–112.
 - 8 Meyer K C. Aging. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 433–439.
 - 9 Buskin S E, Gale J L, Weiss N S, et al. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994; 84: 1750–1756.
 - 10 Gustafson P, Gomes V F, Viera C S, et al. Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 163–172.
 - 11 Markovic L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132: 187–193. [Abstract article in Serbian]
 - 12 Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004; 13: 635–638.
 - 13 Kolappan C, Gopi P G. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57: 964–966.
 - 14 Tocque K, Bellis M A, Beeching N J, et al. A case control study of life style risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, North West England. *Eur Respir J* 2001; 18: 959–964.
 - 15 Tekkel M, Rahu M, Liot H M, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 887–894.
 - 16 Leung C C, Yew W W, Chan C K, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 980–986.
 - 17 Acaide J, Alter M N, Plans P, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case control study. *Tubercle and Lung Dis* 1996; 77: 112–116.
 - 18 Sopori M L, Kozak W, Savage S M, et al. Nicotine-induced modulation of T-cell function. Implications for inflammation and infection. *Adv Exp Med Bio* 1998; 437: 279–289.
 - 19 Jacobson J M. Alcoholism and tuberculosis. *Alcohol Health Res* 1992; 16: 39–45.
 - 20 Narayanan S. Molecular epidemiology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 233–247.