

· 论 著 ·

上海市肺科医院首次复治肺结核临床调查分析

张忠顺 肖和平

(同济大学附属上海市肺科医院/上海市结核病[肺]重点实验室 上海 200433)

摘要: 目的 了解住院的首次复治肺结核病人的基本情况,为制定规范合理的化疗方案,提高治愈率和加强防治管理工作提供依据。方法 回顾性调查和分析 2003 年 1 月—2005 年 12 月在上海市肺科医院住院的肺结核病人中属于首次复治的病入的临床特点和导致复治的可能危险因素。结果 首次复治病人 498 例,占同期所有住院肺结核病人的 13.1%。涂阳病人占 52.8%。S,H,R,E 耐药率分别为 34.8%,46.8%,28.4%和 24.8%。同时耐异烟肼利福平者占 26.2%。51.7%有不同程度的合并症,其中以合并糖尿病、肝脏基础疾病及低蛋白血症最为常见。有 81 例次在本次住院前后发生了药物不良反应。35.1%的患者有不规则治疗史,导致不规则治疗原因以药物不良反应为最多见。本市初次复治病人以 45 岁以上年龄组(70%)为多,特别是 60 岁以上占 43.7%。非本市病人在小于 45 岁年龄组占 60%以上。结论 住院治疗的首次复治病人有其特殊性。耐药、基础情况差、合并症多、合并有肺外结核、营养不良、药物不良反应多及不规则治疗可能是导致复治肺结核的危险因素。

关键词: 结核,肺/治疗;再治疗;上海市

通讯作者: 张忠顺(bjzsz707@126.com)

Clinical study on pulmonary tuberculosis with first retreatment in Shanghai Pulmonary Hospital

Zhang Zhongshun, Xiao Heping

Shanghai Pulmonary Hospital affiliated to Tongji University/

Shanghai Key Laboratory of Tuberculosis [Lung], Shanghai 200433, China

Abstract : **Objective** To study the baseline data of inpatients who received retreatment of anti-tuberculosis as the first time, so as to provide evidence for making standardized and reasonable chemotherapy regimen, and to increase cure rate and strengthen management work of prevention and treatment. **Methods** We investigated and analysed retrospectively clinical characteristics and risk factors of inpatients with pulmonary tuberculosis who received the first retreatment in Shanghai Pulmonary Hospital from January 2003 to December 2005. **Results** Among the inpatients with pulmonary tuberculosis, there were 498 patients who were retreated as the first time, accounting for 13.1% of all the inpatients with pulmonary tuberculosis during the same period. The rate of sputum smear positive was 52.8%. The drug resistant rates of streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol were 34.8%, 46.8%, 28.4% and 24.8% respectively. The drug resistant rate of isoniazid combined with rifampicin was 26.2%. 51.7% of the patients had complications in various degrees and the most common complications were diabetes, basic liver disease and hypoproteinemia. Drug-related adverse effects before or after this hospitalization was 81 case-times. 35.1% of the patients had irregular antituberculosis treatment history caused often by drug-related adverse effects. The patients greater than 45-year old with first retreatment from Shanghai accounted for approximately 70%, and especially patients greater than 60-year old accounted for 43.7%. However,

about 60 % of patients from other cities was less than 45-year old. **Conclusions** The first time re-treated inpatients have particular characteristics. Drug resistance , poor basic conditions , many complications , complicated extra-pulmonary tuberculosis , malnutrition , drug-related adverse reactions and irregular treatment are risk factors of retreated tuberculosis.

Key words :tuberculosis , pulmonary ; retreatment ; Shanghai city
Correspondence to :Zhang Zhongshun(bjzsz707 @126.com)

按照我国现行的复治肺结核定义^[1],复治是除初治肺结核以外的所有结核病病人,是一个极为复杂的结核病患者群体,不同的复治类型形成原因及预后绝然不同。近 20 年来越来越多的复治以及耐药病人,使我国的结核病控制策略的实施受到威胁。统一的国家标准复治化疗方案一直看法不一致。根据我院近 3 年住院治疗的首次复治病人的临床资料,研究和分析首次复治病人的基本情况,旨在掌握此类住院病人的基线资料,为制定规范合理的化疗方案,提高治愈率和加强防治管理工作提供依据。

1 资料和方法

- 1.1 研究对象 2003 年 1 月—2005 年 12 月期间所有在本院住院的首次复治病人。
- 1.2 研究方法 回顾性调查方法。
- 1.3 研究内容 一般资料、病人来源、住院原因、临床表现、合并疾病、细菌学、不良反应、复治分类及年龄分层情况。
- 1.4 定义 首次复治:包括标准方案初治复发(以下简称标准复发)、标准方案初治失败(以下简称标准失败)、非标准方案初治复发(以下简称非标复发)、非标准方案初治失败(以下简称非标失败)及不规则化疗用药 ≥1 个月。
- 1.5 痰菌检查 抗酸杆菌染色(AFP)、改良罗氏(Lowenstein-Jensen)及 BACTEC 960 培养。

2 结果

2.1 一般情况 2003 年 1 月—2005 年 12 月在本

院住院的病人中属于首次复治的病人 498 例(表 1),占同期所有住院肺结核病人的 13.1 %。其中男性 347 例,女性 151 例。年龄最小 6 岁,最大 93 岁,平均年龄(50.1 ±19.3)岁(中位数 49.0)。上海本市居民 308 例(61.8 %),非上海市居民 190 例(38.2 %)。体质指数(BMI) ≤18.5 kg/m² 者 184 例(37.0 %),抗结核抗体:阳性 323 例(65.0 %),阴性 112 例(22.5 %),未做 62 例(12.5 %)。

表 1 2003—2005 年收治病人时间及年龄分布(例)

年龄(岁)	2003	2004	2005	合计
0~	3	2	6	11
18~	34	61	94	189
45~	31	46	58	135
60~	44	51	68	163
总计	112	160	226	498

2.2 临床表现 咳嗽,无或轻度 323 例(64.9 %),中重度 175 例(35.1 %)。咳痰,无或昼夜小于 10 ml 者 333 例(66.9 %),大于 10 ml 者 165 例(33.1 %)。无发热 241 例(48.4 %),≤37.9 ,151 例(30.3 %),≥38 ,106 例(21.3 %)。无咯血 358 例(71.9 %),少量咯血 124 例(24.9 %),中到大量咯血 16 例(3.2 %)。有明显盗汗 88 例(17.7 %),乏力 141 例(28.3 %),消瘦 120 例(24.1 %),胸痛 83 例(16.7 %),气短 127 例(25.5 %)。

2.3 导致患者住院的原因分析 见表 2。

表 2 患者本次住院原因分析

入院原因	2003(%) ^a	2004(%) ^a	2005(%) ^a	例数(%)
咳嗽咳痰胸痛等非特异症状	55(49.1)	51(31.9)	58(25.7)	164(33.0)
影像学表现退步或/和出现胸液	16(14.3)	27(16.9)	51(22.6)	94(18.9)
遵医嘱入院治疗(不明确的原因)	17(15.2)	29(18.1)	40(17.7)	86(17.3)
发热乏力盗汗等结核中毒症状	25(22.3)	24(15.0)	25(11.1)	74(14.9)
咯(痰)血	16(14.3)	33(20.6)	24(10.6)	63(12.7)
痰菌复阳	17(15.2)	13(8.1)	28(12.4)	58(11.7)
自述症状无好转	3(2.7)	22(13.8)	30(13.3)	55(10.1)
抗结核药物不良反应	4(3.6)	5(3.1)	11(4.9)	20(4.0)
新发现肺外结核	1(0.9)	3(1.9)	5(2.2)	8(1.6)

a) 占当年住院人数的 %

2.4 痰菌及耐药情况 病人入院后常规做痰抗酸染色、改良罗氏、BACTEC960 培养,结果见表 3。其中 141 例 BACTEC960 培养阳性,进一步的耐药试验显示链霉素(S)耐药 49 株(34.8%),异烟肼(H)耐药 66 株(46.8%),利福平(R)耐药 40 株(28.4%),乙胺丁醇(E)耐药 35 株(24.8%)。同时耐 HR37 株(26.2%),耐 SHRE18 株(12.8%)。

表 3 病人治疗前痰菌情况 n = 498 (%)

方法	AFB	Lowenstein-Jensen	BACTEC-960
阳性	263(52.8)	143(28.7)	141(28.3)
阴性	206(41.4)	192(38.6)	178(35.7)
未做	29(5.8)	163(32.7)	179(35.9)

2.5 合并其他疾病及肺外结核情况 见表 4、5。

表 4 257 例病人存在合并症的情况

合并症	例数 (%)
糖尿病	88(34.2)
肝脏疾病	63(24.2)
低蛋白血症	50(19.5)
COPD	44(17.1)
心脏病	33(12.8)
电解质紊乱	30(11.7)
支气管扩张症	22(8.6)
贫血	21(8.2)
肾脏疾病	20(7.8)
恶性肿瘤	8(3.1)
矽肺	4(1.6)
免疫抑制性疾病	4(1.6)

表 5 498 例中存在肺外结核的例数

肺外结核	例数 (%)
气管支气管结核	113(22.7)
结核性胸膜炎	39(7.8)
淋巴结核	12(2.4)
喉结核	4(0.8)
胸壁结核	3(0.6)
结核性腹膜炎	2(0.4)

2.6 抗结核药物引发的不良反应发生情况 本次调查出现不良反应是指在诊断结核病以后,到本次住院期间任何时候发生的抗结核药物不良反应。以严重胃肠道反应、肝损害、皮疹及第 8 对脑神经损伤为最常见(表 6)。

表 6 抗结核药物引发的不良反应

不良反应	n = 498	百分比 (%)
未发生	417	83.7
发生	81	16.3
严重胃肠道反应	28	34.6
肝损害	22	27.2
皮疹	13	16.0
第 8 对脑神经损伤	9	11.1
血白细胞降低	7	8.6
尿常规异常	4	4.9
肾功能异常	4	4.9
四肢关节酸痛	2	2.5
视神经损害	2	2.5
严重过敏反应	2	2.5
血小板减少	1	1.2
头晕	1	1.2
发汗	1	1.2

2.7 不规则治疗 498 例中共有 175 例(35.1%)有不规则治疗史,包括:(1)非国家标准方案;(2)标准方案未完成;(3)间断治疗。原因有:经济原因 4 例(2.3%);重视不够 26 例(14.9%);不良反应 54 例(30.9%);依从性差 28 例(16.0%);医源性 30 例(17.1%);其他原因 33 例(18.9%)。其中医源性包括方案组合不合理,过早停药,出现耐多药未及时更改方案及没有宣教等。

2.8 首次复治类型与年龄分布情况 资料完整的病人共 420 例,见表 7、8。

表 7 本市和外地患者年龄分布

年龄组	本市	外地
0 ~	3	8
18 ~	64	99
45 ~	75	35
60 ~	110	26

表 8 本市和外地患者复治类型比较

复治类型	本市	外地
标准复发	31	27
标准失败	24	29
非标复发	130	52
非标失败	40	42
不规则 ≥1 个月	27	18

2.9 地区差别 上海市肺科医院是 1 所三级甲等专科医院,收治的病人来自全国各地,本次调查非上

海市病人包括江苏、浙江、安徽、江西、四川、河南、辽宁、吉林、黑龙江、西藏、广东、福建等地来源的病人,其中前 4 省的病人约占 67.4%。病人有乡、镇、市及直辖市、省会来的农民、工人、机关工作人员、学生、商务人员及自由职业者。按数据完整的 420 例统计,本市病人占 60%,45 岁以上占 73.4%,而非上海市病人 45 岁以下占 63.7%(表 7)。

3 讨论

3.1 总体收治情况 上海市肺科医院 2003—2005 年收治的首次复治病人以 18~45 岁及大于 60 岁 2 个年龄段为主(表 1)。从入院时的临床症状及收住院原因上看(表 2),大多没有典型的临床症状,或者症状较轻。因为咳嗽、咳痰、胸痛等非特异性症状及发热、盗汗等结核中毒症状而收住院的比例明显下降,因为影像学退步及不确定因素“遵医嘱住院”的比例有逐渐增加的趋势,而那些比较确定复治的因素,如:痰菌复阳或未阴转及因抗结核药物的不良反应而更改方案,形成复治比例没有变化。结合入院后的细菌学检查(表 3),涂阳的病人占 52.8%,培养阳性的病人不到 30%,说明虽然当前结核病的诊断以及复治病人的发现和确定依靠临床症状来判断的情况在减少,但是由于细菌学检查手段落后的制约和医疗环境形成的医疗风险增大,医生们不得不依靠某些影像学改变(虽然这种影像学改变的不确定性很大)和某些不确定因素(临床经验)来发现情况和确定诊断,以免漏诊漏治而承担医疗风险,所以就出现了较多的菌阴复治肺结核病例,这就有可能形成一部分病人的过诊过治。尽管如此,复治病人的发现和确诊仍然要依靠以上综合指标。

3.2 导致患者成为复治肺结核的可能高危因素

3.2.1 耐药和耐多药 498 例病人中 319 例进行了 BACTEC960 培养,其中 141 例培养阳性,进一步的耐药试验显示 S, H, R, E 耐药率分别为 34.8%, 46.8%, 28.4% 和 24.8%。特别是同时耐 HR,耐 SHRE 比例较高。本结果与上海市耐药报告及全国流调结果相符合^[2-3]。如此高的耐药率对于目前我国现行初治病人不做药敏的传统做法是个极大的挑战。

3.2.2 合并症及肺外结核 498 例病人中有 257 例病人存在不同程度的合并症,占总人数的 51.7%,其中以合并糖尿病、肝脏基础疾病及低蛋白血症最为常见(表 4)。另外 173 例(34.7%)同时有肺外结核,最常见的是气管支气管结核(113 例),这部分气管支气管结核的诊断是在 239 例纤维支气管

镜检查后发现的,阳性诊断率 47.3%(表 5)。这部分病人如果没有被检查出同时有气管支气管结核而采用标准短程化疗,结果多不乐观,复治的可能性增加。所以我们建议对于气管支气管结核好发人群,有必要普查纤维支气管镜。而且同时有气管、支气管结核时,疗程要延长。

本调查有 37.0% 的病人体质指数(BMI) $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$,说明这类病人基础情况差,合并症多,合并有肺外结核,存在营养不良的比例较高。标化治疗失败形成复治的风险就大多了。但是针对这部分人群我们没有相应的方案、疗程和考核疗效以及停药指标。初治时给与短程化疗方案,标化使用率提高了,及时转组率也提高了,但是失败的风险也就大多了。正如有些学者指出的,复治患者的出现不完全是初治不规律用药所致,有相当一部分是医源性的,即不该短程化疗的而短程化疗^[4]!

3.2.3 药物不良反应 498 例病人中有 81 例次在本次住院前后发生了药物不良反应,以严重胃肠道反应、肝损害、皮疹及第 8 对脑神经损伤为最常见(表 6)。因为不良反应使一部分患者用药不规则,非标准化,继而发展成为复治。

3.2.4 不规则治疗 498 例中共有 35.1% 的患者有不规则治疗史,其中以药物不良反应为最多见,还包括患者个人因素及医源性因素等。提示我们,治愈结核病化疗是基础,管理是保证,没有管理的治疗是有害的治疗。还要加强专业队伍的培训,制定规范而不机械,个体化而不是随意化的方案。

以上可以看出,耐药、基础情况差、合并症多、合并有肺外结核、存在营养不良、药物不良反应及不规则治疗是复治肺结核的可能危险因素,应该对这类特殊人群给与足够的重视。

3.3 年龄和地区分布特点 从年龄与复治类型分布上看(表 7、表 8),首次复治的病例中,非标复发组和非标失败组显示很高的比例。进一步分析显示在小于 18 岁组和大于 60 岁组,非标比例均大于 70%,而以老年组更为突出,可能与这 2 个年龄段的病人因为生理原因,药物的选择和药物的耐受性影响了标化方案的使用^[5]。而且老年结核在我国第四次流调结果中显示,无论是活动性肺结核患病率还是涂阳患病率均随年龄的增长呈逐年增加,60~70 岁达到高峰^[6]。提醒我们目前的所谓标准方案不应包括这 2 组病人,应该加强针对这 2 组病人的方案的研究。其他年龄段病人则应尽量使用国家标准方案。

值得注意的是 18~45 岁年龄组在全部首次复

治病人中的比例是最高的。有研究表明,这类病人应用标准方案后失败或者复发有可能是耐药造成的。加上这个年龄段的人在社会上工作、学习以及家庭的压力最大,非标及不规则用药的比例较高,如果痰菌阳性,传播给他人的机会比其他病人要多,所以对这一年龄组病人要给与足够的重视。

从首次复治住院人员构成上看,上海市本市居民接近 2/3,而同期所有住院人员近一半为非上海市病人,根据上海市调查同期发病人数本市与非本市也约各占一半,如果按照复治病人常规比例算,估计有相当一部分非本市首次复治病人没有或者没有条件到医院来接受正规治疗,这部分病人可能没有得到管理而再次成为传染源。进一步分析表明本市初次复治病人以 45 岁以上年龄组(70%)为多,特别是 60 岁以上占 43.7%,符合上海市结核病人总体中老年人比例(近 40%)较高的情况。非本市病人在小于 45 岁年龄组占 60%以上,这部分人员有的是专程到上海来就医的,有的就是分散在上海各地方的务工者,提示上海市结核病人管理重点在于本市老年人和非本市人员中 18~45 岁年龄组病人。

结核病控制重点在传染源的控制,但是由于对细菌学评价手段的局限性,给我们的病例发现、诊断、评价疗效带来一定难度。我们尚缺乏菌阴复治

结核的诊断方案,缺乏对特殊人群的治疗方案的研究,因此控制结核病首先要从初治着手,加强耐药检测,加强针对特殊状况患者人群,特殊年龄人群方案的研究,一旦形成复治,要抓住首次复治的机会,制定规范的、合理的、个体化治疗方案,并且要加强治疗的管理,提高专业人员的水平。

4 参考文献

- [1] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70 - 74.
- [2] 沈鑫, 梅建, 沈梅, 桂晓红, 张祖荣. 耐药对肺结核治疗效果的影响[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(5): 309 - 312.
- [3] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(2): 65 - 107.
- [4] 高微微. 对复治肺结核患者的规范化治疗和个体化治疗的一点看法[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(2): 81 - 83.
- [5] 肖和平, 何国钧. 新世纪老年肺结核防治的重要性[J]. 老年医学与保健, 2003, 3(1): 32 - 33.
- [6] 严碧涯, 端木宏谨. 结核病学[M]. 北京: 北京出版社, 2003: 290 - 291.

(收稿日期: 2009 - 06 - 19)

(本文编辑: 李树萍)

· 简讯 ·

《耐药结核病防治手册》出版

由同济大学附属上海市肺科医院肖和平教授主审、唐神结主任主编的《耐药结核病防治手册》已由人民卫生出版社出版。本书内容涵盖了耐药结核病的全部领域,从定义与分类、产生原因、发生的分子机制、宿主机制、免疫学基础、流行现状与趋势、分子流行病学,到耐药结核病的诊断、治疗策略、化学治疗、辅助治疗,以及耐药结核病的管理、预防与控制等方面进行了深入的阐述。本书全面、系统、新颖与实用,先进性与科学性并举,临床、基础、预防与控制为一体,理论与实际相结合。本书文字精练,通俗易懂,可读性强,不失为我国广大结核病防治工作者一本不可多得的好书。

联系人: 同济大学附属上海市肺科医院唐神结(tangsj1106@sina.com, 13661846088)