

• 论著 •

2016—2020 年广州市耐药结核病患者
不良治疗结局状况及其影响因素分析李智炜¹ 赖铿² 李铁钢³ 梁子超¹ 杜雨华² 张晋昕¹

【摘要】 目的：分析广州市耐药结核病患者不良治疗结局状况及其相关影响因素。**方法：**采用回顾性队列研究的方法，从《中国结核病管理信息系统》中导出 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在广州市胸科医院登记治疗的符合选例要求的 677 例耐药结核病患者病案数据，分析不良治疗结局的发生情况及其影响因素。**结果：**677 例研究对象中，193 例(28.5%)治疗成功、280 例(41.4%)在治、204 例(30.1%)出现了不良治疗结局(包括 13 例因发生不良反应停止治疗、9 例失败、32 例死亡、150 例失访)。其中，发生不良治疗结局患者的中位生存时间为 729 d。基于完整数据集的 Cox 模型多因素分析显示：广州市外户籍、合并糖尿病、省间流动和年龄增长是耐药结核病患者发生不良治疗结局的危险因素[分别为 $HR(95\%CI)=1.74(1.21\sim2.49)$, $P=0.002$; $HR(95\%CI)=1.59(1.10\sim2.32)$, $P=0.015$; $HR(95\%CI)=2.29(1.26\sim4.18)$, $P=0.007$; $HR(95\%CI)=1.01(1.00\sim1.03)$, $P=0.011$]，耐多药是保护因素[$HR(95\%CI)=0.53(0.36\sim0.79)$, $P=0.002$]。**结论：**耐药结核病患者不良治疗结局发生率较高，应加强对耐药结核病患者治疗和长期管理，特别是其中合并糖尿病、流动自外省、年龄更大、因户籍所限不能享受本市医疗优惠待遇的患者。

【关键词】 结核，抗多种药物性；治疗结果；因素分析，统计学

【中图分类号】 R52；R181.2+3

Analysis of adverse treatment outcomes and influencing factors of drug-resistant tuberculosis patients in Guangzhou from 2016 to 2020 LI Zhi-wei¹, LAI Keng², LI Tie-gang³, LIANG Zi-chao¹, DU Yu-hua², ZHANG Jin-xin¹.

¹Department of Medical Statistics, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

²Department of Tuberculosis Control and Prevention, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510310, China;

³Department of Administration of Disease Prevention and Control, Guangzhou Health Committee, Guangzhou 510062, China

Corresponding authors: ZHANG Jin-xin, Email: zhjinx@mail.sysu.edu.cn; DU Yu-hua, Email: du.yuhua@163.com

【Abstract】 Objective: To analyze the status of adverse treatment outcomes and influencing factors of drug-resistant tuberculosis patients in Guangzhou. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted in 677 drug-resistant tuberculosis patients registered and treated in Guangzhou Chest Hospital from January 1, 2016 to December 31, 2020. The medical record of them were from the China Tuberculosis Management Information System. And the occurrence and influencing factors of adverse treatment outcomes were analyzed. **Results:** Of the 677 patients, 193 (28.5%) were successfully treated, 280 (41.4%) were under treatment, 204 (30.1%) had adverse treatment outcomes (13 stopped treatment adverse reactions, 9 failed, 32 died, and 150 failed to be followed up), and the median survival time for patients with adverse treatment outcomes was 729 days. Multivariate Cox model analysis showed that non-Guangzhou registration, complicated with diabetes, interprovincial mobility and older age were risk factors of adverse treatment outcomes in drug-resistant TB patients ($HR(95\%CI)=1.74(1.21\sim2.49)$, $P=0.002$; $HR(95\%CI)=1.59(1.10\sim2.32)$, $P=0.015$; $HR(95\%CI)=2.29(1.26\sim4.18)$, $P=0.007$; $HR(95\%CI)=1.01(1.00\sim1.03)$, $P=0.011$, respectively), and multidrug resistance was a



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20220020

基金项目:“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家科技重大专项(2018ZX10715004)

作者单位: ¹中山大学公共卫生学院医学统计学系,广州 510080; ²广州市胸科医院结核病控制管理科,广州 510310; ³广州市卫生健康委员会疾病预防控制处,广州 510062

通信作者:张晋昕, Email: zhjinx@mail.sysu.edu.cn; 杜雨华, Email: du.yuhua@163.com

注:李智炜和赖铿对本研究有同等贡献,为并列第一作者

protective factor ($HR(95\%CI) = 0.53(0.36 - 0.79)$, $P = 0.002$). **Conclusion:** The incidence of adverse treatment outcomes in drug-resistant tuberculosis patients was high, and the treatment and long-term management of drug-resistant tuberculosis patients should be strengthened, especially those who complicated with diabetes, moved from other provinces, had an older age and could not enjoy preferential medical treatment in the city due to registered residence registrations.

【Key words】 Tuberculosis, multidrug-resistant; Treatment outcome; Analysis of factors, statistical

【Fund program】 National Science and Technique Major Project of China (2018ZX10715004)

我国耐药结核病负担排名全球第二^[1]。耐药结核病具有治疗时间长、患者医疗负担重^[1-3]、预后差、失访率高^[4]等特点,识别其不良治疗结局影响因素,有助于减少不良治疗结局的发生及其引起的潜在传播风险。既往研究认为,合并 HIV 感染^[5]、是否接受高效的抗逆转录病毒疗法(ART)^[6]、既往有结核病治疗史^[7]均与不良治疗结局的发生相关;但也有研究认为,既往接受过耐多药治疗可降低 33% 的死亡优势比^[8]。另外,国内学者对耐药结核病不良治疗结局影响因素的研究还相对较少,借鉴价值不足。而国外此类研究多采用 logistic 回归模型在单个时间点上对疾病结局及其与其他因素的关系进行分析,未能考虑结局发生的不同时间,可能存在方法学上的不足。因此,笔者以 2016—2020 年间在广州市登记治疗的耐药结核病患者作为研究对象,采用生存分析的方法探索其出现不良治疗结局的情况及其影响因素,以完善耐药结核病患者治疗与管理。

对象和方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究的方法,在排除了拒绝接受治疗 and 错误地将治疗结局出现时间记录为早于确诊时间的患者的基础上,从《中国结核病管理信息系统》中导出 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在广州市胸科医院登记治疗的 677 例耐药结核病患者病案数据,包括年龄、性别、户籍、职业、住址、管理单位、流动性(市内流动、市间流动和省间流动)、耐药情况(单耐药/多耐药、耐多药和广泛耐药)等;同时从患者诊疗病历、影像及检验等系统中查询患者烟酒等不良嗜好发生情况、空洞情况(无、有空洞但不在上肺野和有空洞且在上肺野)、合并症(高血压、糖尿病、病毒性肝炎等)等信息,并由本院资深专家参与个体赋值,确保数据的准确性。本研究中,多耐药的比例较低(2.36%, 16/677),不适合单独作为一组分析,结合临床意义,将其与单耐药组合并为一组。

二、研究方法

1. 诊断标准:耐药结核病的诊断和治疗结局的

评价参照《WS 288—2017 肺结核诊断》^[9]和《中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)》^[10]等,治疗转归可以分为治愈、完成治疗、治疗失败、死亡、失访和未评估。

2. 相关定义:(1)不良治疗结局:为除删失外的所有不利结局,包括失访、死亡、治疗失败和因不良反应中止治疗等^[1]。其中,删失是生存分析中的一个概念,表示在研究期间因为其他原因导致的无法观察到感兴趣的结局事件的患者或在研究结束时还没有出现结局事件的患者,在本研究中包括治疗成功(即治愈和完成治疗)和在治(即未结案状态)的患者;(2)随访时间:为患者确诊时间至因上述不利结局而停止治疗时的间隔。患者一旦确诊为耐药结核病,则纳入队列,定义为起点事件,当第一次出现不良治疗结局或者删失时即为随访结束,定义为终点事件。故每例患者观察的起始时间和删失时间均不相同。本研究不考虑复发的情况,若治愈后再复发则重新纳入队列进行观察。

三、统计学处理

采用 R 4.0.2 软件进行数据整理和统计分析。符合正态分布的计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”描述,组间差异的比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以“中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]”描述,组间差异的比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以“频数(百分比,%)”描述,组间差异的比较采用 χ^2 检验。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法绘制耐药结核病累积生存率图。

由于初始数据集中一些变量(糖尿病、高血压等)存在缺失值,研究首先在原始数据集中选取有完整数据的患者进行观测,即采用生存分析 Cox 比例风险回归模型进行完整数据的单因素分析,再以是否发生不良治疗结局为因变量,将单因素分析中符合条件的因素纳入到多因素分析中,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。同时采用多重填补的方法随机填补缺失值,产生 500 个填补数据集,再使用分析完整数据确定的多因素模型分析并汇总填补数据集结果,作为研究结果的敏感性分析。其中, Cox 模型的

一般形式为: $h_{(t)} = h_0(t) \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_p X_p)$, 式中 $h_{(t)}$ 表示 t 时刻暴露于危险因素和协同因素状态($X_1, X_2, \cdots, X_p$)的风险函数, $\beta_1, \beta_2, \cdots, \beta_p$ 为回归系数。若 $\beta > 0$, 则风险比(HR) > 1 , 该因素是结局的危险因素; 若 $\beta < 0$, 则 $HR < 1$, 该因素是结局的保护因素; 若 $\beta = 0$, 则 $HR = 1$, 该因素是结局的无关因素。

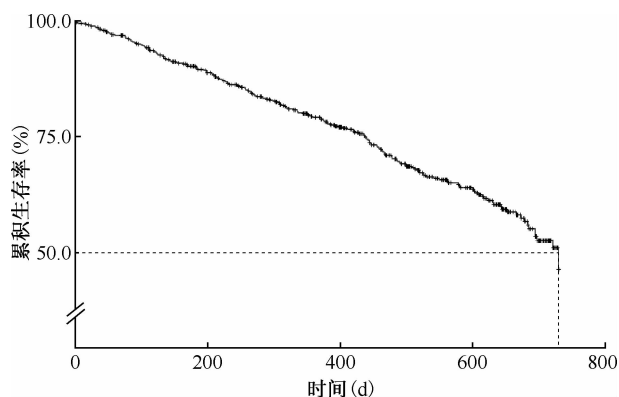
结 果

一、不良治疗结局发生情况

677 例研究对象中, 将 193 例治疗成功和 280 例在治患者作为不良治疗结局未发生组(473 例, 69.9%); 将 204 例(30.1%)出现了不良治疗结局的患者作为发生组, 包括 13 例(6.4%)因发生不良反应停止治疗、9 例(4.4%)失败、32 例(15.7%)死亡、150 例(73.5%)失访。与未发生不良治疗结局的患者相比, 除性别、职业分类、是否复治外, 两组患者其他各特征分布差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。具体见表 1。

二、生存分析

耐药结核病累积生存率分析显示, 耐药结核病的累积生存率随着治疗时间的增加而逐渐降低, 患者发生不良治疗结局的中位生存时间为 729 d (图 1)。



注 虚线是参考线, 与曲线相交之处是累积生存率为 50.0% 时的中位生存时间, 为 729 d

图 1 2016—2020 年广州市 677 例耐药结核病患者的累积生存曲线

表 1 2016—2020 年广州市耐药结核病患者不同特征在两组患者中的分布情况

特征	合计(677 例)	未发生组(473 例)	发生组(204 例)	统计检验值	P 值
年龄	44(31, 57)	41(29, 56)	50(37, 60)	$Z = 52.470$	< 0.001
性别				$\chi^2 = 3.020$	0.082
男性	492(72.7)	334(70.6)	158(77.5)		
女性	185(27.3)	139(29.4)	46(22.5)		
职业分类				$\chi^2 = 0.331$	0.565
农民	71(10.5)	47(9.9)	24(11.8)		
非农民	606(89.5)	426(90.1)	180(88.2)		
户籍				$\chi^2 = 10.350$	0.001
广州市内	304(44.9)	232(49.0)	72(35.3)		
广州市外	373(55.1)	241(51.0)	132(64.7)		
是否复治				$\chi^2 = 2.819$	0.093
是	397(58.6)	267(56.4)	130(63.7)		
否	280(41.4)	206(43.6)	74(36.3)		
是否合并糖尿病				$\chi^2 = 22.788$	< 0.001
是	117(17.3)	73(15.4)	44(21.6)		
否	539(79.6)	394(83.3)	145(71.1)		
缺失	21(3.1)	6(1.3)	15(7.3)		
是否吸烟				$\chi^2 = 19.793$	< 0.001
是	156(23.0)	109(23.0)	47(23.0)		
否	499(73.7)	358(75.7)	141(69.1)		
缺失	22(3.3)	6(1.3)	16(7.9)		

续表 1

特征	合计(677 例)	未发生组(473 例)	发生组(204 例)	统计检验值	P 值
是否饮酒				$\chi^2=19.596$	<0.001
是	59(8.7)	42(8.9)	17(8.4)		
否	596(88.0)	425(89.8)	171(83.8)		
缺失	22(3.3)	6(1.3)	16(7.8)		
是否合并病毒性肝炎				$\chi^2=20.926$	<0.001
是	35(5.1)	28(5.9)	7(3.4)		
否	620(91.6)	439(92.8)	181(88.7)		
缺失	22(3.3)	6(1.3)	16(7.9)		
是否合并高血压				$\chi^2=20.531$	<0.001
是	25(3.6)	20(4.2)	5(2.5)		
否	630(93.1)	447(94.5)	183(89.7)		
缺失	22(3.3)	6(1.3)	16(7.8)		
流动性				$\chi^2=27.399$	<0.001
市内流动	567(83.8)	409(86.5)	158(77.5)		
市间流动	89(13.1)	60(12.7)	29(14.2)		
省间流动	21(3.1)	4(0.8)	17(8.3)		
耐药分类				$\chi^2=8.487$	0.037
单耐药/多耐药	121(17.9)	74(15.6)	47(23.0)		
耐多药	481(71.0)	342(72.3)	139(68.2)		
广泛耐药	33(4.9)	22(4.7)	11(5.4)		
缺失	42(6.2)	35(7.4)	7(3.4)		
空洞情况				$\chi^2=13.169$	0.004
无空洞	293(43.3)	219(46.3)	74(36.3)		
有空洞但不在上肺野	38(5.6)	29(6.1)	9(4.4)		
有空洞且在上肺野	316(46.7)	211(44.6)	105(51.5)		
缺失	30(4.4)	14(3.0)	16(7.8)		

注 年龄数值以“中位数(四分位数)”描述,单位为“岁”;其他因素括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“构成比(%)”

三、出现不良治疗结局的 Cox 单因素分析

首先以是否发生不良治疗结局为结局变量,对原始数据集中有完整数据患者的特征因素采用生存分析 Cox 比例风险回归模型进行单因素分析(表 2)。再以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准,将单因素分析中符合条件的性别、年龄、户籍、是否合并糖尿病、耐药分类、流动性纳入 Cox 多因素分析模型。多因素分析结果显示,广州市外户籍、合并糖尿病、省间流动和年龄增长是发生不良治疗结局的危险因素,仅耐多药是保护因素,而性别因素与之无相关性(表 3)。对原始数据进行多重填补后进行敏感性验证分析,最终汇总结果见表 4。其分析结果与完整数据分析的结果一致。

讨 论

对耐药结核病患者的有效治疗是控制传染源的有效手段。既往研究多采用 logistic 回归分析耐药结核病不良治疗结局发生的影响因素,但忽略了对治疗时间或随访时间的考虑,以及那些延缓某种结局发生速度的因素。也就是说,以某因素进行分组时,尽管结局的发生率相同,但不同患者到达该结局的随访时间差异很大,很可能对结局造成影响。以 Cox 回归模型为代表的生存分析既考虑了不良治疗结局是否发生,也考虑了结局出现的时间,克服了传统的 logistic 回归分析在此方面的不足,更为全面地反映了治疗管理的动态效果。

表 2 2016—2020 年广州市耐药结核病患者发生不良治疗结局的 Cox 单因素分析(基于完整数据集)

变量	β 值	s_x 值	HR(95%CI) 值	Wald χ^2 值	P 值
性别					
女性			1		
男性	0.39	0.18	1.47(1.04~2.09)	2.155	0.031
年龄	0.02	0.00	1.02(1.01~1.03)	3.443	0.001
职业分类					
非农民			1		
农民	0.08	0.24	1.08(0.68~1.72)	0.319	0.750
户籍					
广州市内			1		
广州市外	0.36	0.16	1.44(1.05~1.96)	2.295	0.022
是否复治					
否			1		
是	-0.08	0.16	0.92(0.67, 1.27)	-0.507	0.612
是否合并糖尿病					
否			1		
是	0.51	0.18	1.66(1.17~2.36)	2.846	0.004
是否吸烟					
否			1		
是	0.15	0.18	1.16(0.82~1.63)	0.843	0.399
是否饮酒					
否			1		
是	0.05	0.26	1.06(0.63~1.77)	0.207	0.836
是否合并病毒性肝炎					
否			1		
是	-0.49	0.39	0.62(0.29~1.31)	-1.257	0.209
是否合并高血压					
否			1		
是	-0.47	0.58	0.62(0.20~1.95)	-0.809	0.418
耐药分类					
单耐药/多耐药			1		
耐多药	-0.66	0.19	0.51(0.35~0.75)	-3.412	0.001
广泛耐药	-0.50	0.35	0.61(0.31~1.20)	-1.427	0.154
流动性					
市内流动			1		
市间流动	-0.18	0.21	0.84(0.55~1.27)	-0.844	0.399
省间流动	0.93	0.28	2.54(1.46~4.41)	3.306	0.001
空洞情况					
无			1		
有空洞但不在上肺野	0.17	0.35	1.18(0.59~2.37)	0.475	0.635
有空洞且在上肺野	0.29	0.16	1.34(0.98~1.83)	1.839	0.066

表 3 2016—2020 年广州市耐药结核病患者发生不良治疗结局的 Cox 多因素分析(基于完整数据集)

变量	β 值	s_{β} 值	HR(95%CI) 值	Wald χ^2 值	P 值
年龄	0.01	0.01	1.01(1.00~1.03)	2.530	0.011
性别					
女性			1		
男性	0.18	0.19	1.20(0.82~1.73)	0.940	0.347
户籍					
广州市内			1		
广州市外	0.55	0.18	1.74(1.21~2.49)	3.204	0.002
是否合并糖尿病					
否			1		
是	0.47	0.19	1.59(1.10~2.32)	2.441	0.015
耐药分类					
单耐药/多耐药			1		
耐多药	-0.63	0.20	0.53(0.36~0.79)	-3.104	0.002
广泛耐药	-0.36	0.36	0.70(0.34~1.41)	-1.011	0.312
流动性					
市内流动			1		
市间流动	-0.26	0.24	0.77(0.49~1.23)	-1.076	0.282
省间流动	0.83	0.31	2.29(1.26~4.18)	2.714	0.007

表 4 2016—2020 年广州市耐药结核病患者发生不良治疗结局的 Cox 多因素分析(基于多重填补数据集)

变量	β 值	s_{β} 值	HR(95%CI) 值	Wald χ^2 值	P 值
年龄	0.02	0.01	1.02(1.01~1.03)	3.464	0.001
性别					
女性			1		
男性	0.14	0.18	1.15(0.82~1.63)	0.812	0.417
户籍					
广州市内			1		
广州市外	0.57	0.17	1.77(1.27~2.47)	3.403	0.001
是否合并糖尿病					
否			1		
是	0.38	0.18	1.46(1.02~2.09)	2.068	0.032
耐药分类					
单耐药/多耐药			1		
耐多药	-0.68	0.18	0.50(0.36~0.72)	-3.842	<0.001
广泛耐药	-0.46	0.35	0.63(0.32~1.24)	-1.006	0.315
流动性					
市内流动			1		
市间流动	-0.23	0.23	0.80(0.51~1.24)	-1.006	0.315
省间流动	0.82	0.28	2.27(1.32~3.92)	2.955	0.003

本研究的不良治疗结局比例(30.1%)高于刘俊萍等^[11]对 11 个中国耐多药结核病报道的不良治疗结局的 Meta 分析(25%),表明广州市耐药结核病患者的总体不良治疗结局发生率较高,需引起重视,加强治疗管理。而在出现不良治疗结局的 204 例患者中,失访者为 150 例(73.5%)、死亡者为 32 例(15.7%),提示对于广州市的耐药结核病患者来说,失访是出现不良治疗结局最主要的问题(22.2%, 150/677),与一项荟萃分析(总纳入患者数超过 9000 例)显示的耐药结核病患者总体失访率(23%)一致^[12],这可能与较大年龄、合并其他慢性病、医疗费用高和人口流动等因素有关,也提示降低失访率从而达到降低不良治疗结局发生率是首要的防控措施。另一方面,本研究中死亡患者占比为 4.7%(32/677),显著低于马来西亚(15.3%)^[13]的研究报道,表明我国广州市的整体救治水平较高,防控措施有效。另外,本研究的生存曲线下降较为缓慢,中位生存时间接近 730 d,累积生存率基本高于 50.0%,反映了广州市整体不良治疗结局的发生速度较慢,说明目前的防控措施在一定程度上能延缓不良治疗结局的发生。

本研究以耐药结核病患者不良治疗结局作为研究的阳性事件,采用 Cox 模型探索与不良治疗结局相关的影响因素。结果发现,年龄增长、广东省外户籍、省间流动、合并糖尿病均是不良结局发生的危险因素,而耐多药是不良结局发生的保护因素。虽然本研究中多个变量存在缺失,但单个变量缺失率最高不超过 10%,在采用多重填补的方法进行敏感性分析后发现,多重填补汇总发现的影响因素与仅采用完整数据分析时发现的结果一致,表明研究发现的影响因素是稳定的。

首先,年龄较大患者的机体免疫能力相对较差,且相对年轻群体治疗依从性也较低,更容易出现不良治疗结局^[14-16]。其次,糖尿病是耐药结核病患者发生不良结局的危险因素已被诸多文献证实^[17-19],可能与此类患者自身代谢情况异常,体内药物浓度更低,不能达到有效治疗水平,导致疗效更差^[20]有关;加之如果糖尿病未能得到较好控制,极易出现各类并发症,进一步降低患者身体状况和生活质量,导致失访患者较多。再次,广州市外及省间流动也是患者发生不良治疗结局的危险因素,也是导致患者失访的重要因素。这与既往研究认为耐药结核病患者户籍和流动性与患者延迟诊断和治疗及较差的治疗依从性密切相关^[21]的结论一致。这可能是因

为广州市于 2014 年 7 月建立了本区域的耐多药结核病防控经费管理办法,相对于其他户籍患者,广州市户籍患者可以享受到更多的治疗费用补贴^[22],这一举措极大地降低了本地区耐药结核病患者长期的较高的治疗费用,提高了患者治疗依从性。另外,有研究表明,在 HIV 感染者的治疗过程中,静默转移是失访的重要因素^[23]。广州市流动人口众多,2020 年的流动人口数量达到了全市总人口的 47.2%(约 880 万名)^[24],静默转移致失访患者增加难以避免。

最后,耐多药是患者发生不良治疗结局的保护因素。既往研究表明,结核病患者会在自觉症状减轻或自我感觉良好时自行停止治疗^[25-27],这提示我们,患者在疾病严重时可能会更好地遵照医嘱、配合治疗,从而减少不良治疗结局的发生。耐多药患者相对于单耐药患者病情更为严重,尽管 Molie 等^[28]的研究表明,65.9%的耐多药患者在强化期治疗结束时有着较好的治疗结局,但相对于单耐药患者,可能症状缓解的程度相对较慢,依然因存在一些明显的症状促使其加强随访治疗,依从性更好,使得后续期间不易出现不良治疗结局;而单耐药患者病情相对较轻,容易自我认知不足,依从性较差,后续出现不良治疗结局的可能性更高。

本研究也存在一定的局限性:首先,由于合并 HIV 感染者由专门的传染病专科医院收治,故本研究患者均为 HIV 阴性者,可能会降低不良治疗结局的发生率^[29-31],后续将加以分析。其次,未能对患者依从性进行度量,有待后续加以研究。

综上,广州市耐药结核病患者不良治疗结局发生率较高,卫生相关部门应加强对耐药结核病患者治疗和长期管理,特别是其中因户籍所限不能享受本市区域医疗统筹优惠待遇、无经费保障的外省流动者,以及合并糖尿病和年龄更大者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 李智炜:研究设计、数据分析和初稿撰写;赖铿:采集和整理数据,知识性指导;李铁钢和杜雨华:课题沟通和监督,行政支持;梁子超:采集和整理收集数据;张晋昕:主导整个课题设计及论文初稿修改,获取研究经费

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] Cannon LL, Oladimeji KE, Goon DT. Socio-economic drivers of drug-resistant tuberculosis in Africa: a scoping review. BMC Public Health, 2021, 21(1):488. doi:10.1186/s12889-021-10267-0.
- [3] 申丽君,王艺瞳,李雪,等. 基于疗程费用测算耐药结核病患者药物负担. 中国防痨杂志, 2019, 41(9):962-967. doi:10.

- 3969/j. issn. 1000-6621. 2019. 09. 010.
- [4] Walker IF, Shi O, Hicks JP, et al. Analysis of loss to follow-up in 4099 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients. *Eur Respir J*, 2019, 54(1):1800353. doi:10.1183/13993003.00353-2018.
 - [5] Christopher KL, Melissa S. Treatment outcomes and factors associated with unfavourable outcome among previously treated tuberculosis patients with isoniazid resistance in four regions of Cameroon. *Pan Afr Med J*, 2020, 37: 45. doi:10.11604/pamj.2020.37.45.25684.
 - [6] Mataambo R, Takarinda KC, Thekkur P, et al. Treatment outcomes of multi drug resistant and rifampicin resistant Tuberculosis in Zimbabwe: A cohort analysis of patients initiated on treatment during 2010 to 2015. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0230848. doi:10.1371/journal.pone.0230848.
 - [7] Safaev K, Parpieva N, Liverko I, et al. Trends, Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan: 2013—2018. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9): 4663. doi: 10.3390/ijerph18094663.
 - [8] Arroyo LH, Ramos ACV, Yamamura M, et al. Predictive model of unfavorable outcomes for multidrug-resistant tuberculosis. *Rev Saude Publica*, 2019, 53:77. doi:10.11606/s1518-8787.2019053001151.
 - [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
 - [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版). 2020-04-02.
 - [11] 刘俊萍, 孙彦波, 张淑兰, 等. 中国耐药药结核不良治疗结局情况的 Meta 分析. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10):1174-1178. doi:10.7507/1672-2531.202106123.
 - [12] Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*, 2012, 9(8): e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300.
 - [13] Mohd SN, Shah SA, Kamaludin F. Predictors of death among drug-resistant tuberculosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia: A retrospective cohort study from 2009 to 2013. *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, 6:102-107. doi:10.1016/j.jgar.2016.04.005.
 - [14] Makhmudova M, Maxsumova Z, Rajabzoda A, et al. Risk factors for unfavourable treatment outcomes among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Tajikistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(3):331-336. doi:10.5588/ijtld.18.0311.
 - [15] Azeez A, Ndege J, Mutambayi R. Associated factors with unsuccessful tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis/HIV coinfected patients with drug-resistant tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*, 2018, 7(4):347-354. doi:10.4103/ijmy.ijmy_140_18.
 - [16] Getie A, Alemnew B. Tuberculosis Treatment Outcomes and Associated Factors Among Patients Treated at Woldia General Hospital in Northeast Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 3423-3429. doi:10.2147/idr.S275568.
 - [17] Perez-Navarro LM, Restrepo BI, Fuentes-Dominguez FJ, et al. The effect size of type 2 diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance and adverse treatment outcomes. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 103:83-91. doi:10.1016/j.tube.2017.01.006.
 - [18] Gautam S, Shrestha N, Mahato S, et al. Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2113. doi:10.1038/s41598-021-81057-2.
 - [19] 张海清, 李莉, 吴云亮, 等. 2016—2020 年徐州市肺结核合并糖尿病患者流行病学特征及转归分析. *江苏预防医学*, 2021, 32(5): 597-598. doi:10.13668/j.issn.1006-9070.2021.05.030.
 - [20] Ruslami R, Nijland HM, Adhiarta IG, et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3):1068-1074. doi:10.1128/AAC.00447-09.
 - [21] 杨列昕, 赵曰科, 邵晶, 等. 基于 Cox 模型的首治肺结核患者中断治疗研究. *职业与健康*, 2015, 31(24): 3458-3463. doi:10.13329/j.cnki.zyyjk.2015.1183.
 - [22] 广州市卫生和计划生育委员会. 广州市卫生计生委关于印发广州市“十三五”结核病防治规划的通知. 2017-12-26.
 - [23] Zingoni ZM, Chirwa T, Todd J, et al. Competing risk of mortality on loss to follow-up outcome among patients with HIV on ART: a retrospective cohort study from the Zimbabwe national ART programme. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e036136. doi:10.1136/bmjopen-2019-036136.
 - [24] 广州市统计局. 2020 年广州市人口规模及分布情况[统计公报][EB/OL]. (2021-05-28)[2022-03-15]. 广州:广州市统计局, 2021. http://tjj.gz.gov.cn/tjgb/qtgb/content/post_7306014.html.
 - [25] William G, Alarcon E, Jittimanee S, et al. Care during the continuation phase. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(7):731-735.
 - [26] Bam TS, Gunneberg C, Chamroonsawasdi K, et al. Factors affecting patient adherence to DOTS in urban Kathmandu, Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(3):270-276.
 - [27] O'boyle SJ, Power JJ, Ibrahim MY, et al. Factors affecting patient compliance with anti-tuberculosis chemotherapy using the directly observed treatment, short-course strategy (DOTS). *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(4):307-312.
 - [28] Molie T, Teklemariam Z, Klinkenberg E, et al. Intensive phase treatment outcome and associated factors among patients treated for multi drug resistant tuberculosis in Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):818. doi:10.1186/s12879-019-4411-7.
 - [29] Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, et al. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl)*, 2020, 12:9-31. doi:10.2147/HIV.S193059.
 - [30] Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J*, 2009, 33(5): 1085-1094. doi:10.1183/09031936.00155708.
 - [31] Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2020, 396(10248): 402-411. doi:10.1016/S0140-6736(20)31316-7.

(收稿日期:2022-01-30)

(本文编辑:孟莉)