

· 述评 ·

十分关注适宜性技术在结核外科的运用与研究

金锋

外科技术用于结核病的治疗已有 100 余年的历史,自从 1882 年 3 月 24 日罗伯特·科赫发现结核分枝杆菌以来,外科手术就一直在控制结核病传染源方面起着重要的作用。近年来,耐多药结核病(MDR-TB)患者逐年增加,内科等综合疗法对于 MDR-TB 的治愈率仅 52% 左右,其治疗周期长、费用高、药物不良反应大、化疗效果差、复发率和病死率高;为防止 MDR-TB 病变扩散,保护正常的肺组织,消灭传染源,也应及时把握外科手术时机^[1]。手术不仅切除了结核病灶,同时可以对切除标本中的结核分枝杆菌进行培养和药物敏感性试验(简称“药敏试验”),进一步选择对结核分枝杆菌敏感的药物,巩固手术疗效,减少手术并发症^[2]。

胸膜腔紧密粘连是肺结核的一大特点,有些钙化粘连无法找到胸膜腔潜在间隙,只能从胸膜外途径剥离壁层胸膜,分离胸膜粘连成为整个手术的主要部分,费时费力,且出血增加、渗血广泛。此外,部分患者由于长期炎症反应致肺门部结构不清,分离困难,容易损伤肺门部血管,致使术中容易出现大出血。结核外科这些特点,决定了术中及术后并发症发生率远高于其他胸部手术。

适宜性技术研究就是对于传统性技术进行优化,使之微创、精准、数字化、信息化、个体化,达到最大化地切除病灶、控制医源性损伤、保护器官结构和功能的目的;同时,对于适宜性技术的“效-价比”等经济学指标进行考量。其过程就是传统与创新技术的对立统一,在探究创新性适宜性技术的进程中使得患者获取最大化的治疗效果。在消灭传染源和治疗并发症的同时,减少各类手术并发症及因手术致病致残率,实现外科处理的安全高效和微创化,使患者获益。因此,对于结核外科来说,适宜性技术的运用和研究具有更为现实的意义。

一、传统结核外科的适宜性技术的运用与研究

钱元福^[3]在《肺结核的外科治疗》一文中指出:肺脏是一个实质性脏器,有支气管、气管和外界相通,易发生溶解坏死而形成空洞性病变,部分患者的病灶广泛地侵犯了肺脏的间质和实质组织,而形成许多难以复原的结核性和非结核性的破坏性病理改变;单靠肺脏的自然愈合过程是不能恢复的。抗结核药物治疗对这种破坏性病变,往往也不能起到明显的作用。外科手术对这种类型的肺结核,具有决定性的治疗意义。他还详细地介绍了肺结核外科治疗的各种方法及手术适应证和手术方法:(1)萎陷手术(膈神经麻痹术、胸膜粘连烙断术、人工气胸、胸膜外油胸、胸廓改形术、骨膜外塑胶球填塞术);(2)肺切除术(全肺切除、肺叶切除、肺段切除和楔形切除、复合切除等);(3)其他(如空洞引流术、空洞切开术、空洞外翻、肺动脉结扎术等)。手术原则是对于比较局限的不易自行闭合的空洞性肺结核患者,多可考虑行肺切除,对较广泛且高度纤维化的肺结核可考虑行胸廓成形术等萎陷手术。1993 年,《中华结核和呼吸杂志》编委会在无锡召开了“肺结核、肺癌外科手术适应证研讨会”,制定了无锡试行方案^[4]。对于适宜性技术的运用,沿用了钱元福提出的对于肺结核患者可根据病变不同而采取切除、萎陷手术等原则。

与结核外科适宜性技术运用关系密切的常见且严重的并发症是大出血和支气管胸膜瘘。把这两种手术并发症发生率降到更低,发生以后处置得当,关键在于外科医生对于适宜性技术的合理应用和创新研究。

(一)大出血

肺结核手术大出血是严重的并发症之一^[5-6]。主要是肺部长久反复感染致胸壁与肺脏发生炎性粘连、壁层胸膜增厚形成了丰富的成形小血管、肺门淋巴结肿大并钙化粘连、支气管动脉扭曲增粗等增加了手术的复杂性与难度,上述客观因素加上手术操作、暴露止血等环节处理困难而导致出血并发症的发生。与手术相关的出血原因有剥离创面渗血、焦痂脱落、血管破裂或结扎不牢等。

1. 传统的适用性技术^[7]:对于胸壁粘连紧密的病变,为便于暴露手术野,可采用后外侧大“S”切

口,对分离下后胸壁和肋膈角区域粘连,以及止血较为便利。由于大部分患者整个胸膜腔闭锁,手术暴露显得特别重要。上纵隔可在奇静脉上方(右侧)、主动脉上方(左侧)分离粘连,以贯穿纱布带提吊作为标志;下纵隔面粘连要以肺下静脉下方贯穿纱布带提吊为标志,然后向上向下分离,可以避免损伤纵隔大血管。

对于肺门部大血管可采用近端结扎与缝扎两道处理方法,并使血管残端有一定长度的内膜外翻;如果处理血管游离长度不够,可将远端血管切断,手指压迫,连同周围组织一同采用大针缝扎。对于胸壁出血点以缝扎为宜,电凝止血要掌握好度,以免焦痂脱落引起出血。

2. 对传统适宜性技术的改进与创新研究:对于切口选择可采用胸腔镜辅助小切口^[8],对于整个胸腔可以进行无死角观察。胸腔镜镜视与直视相结合下分离脏层与壁层胸膜之间的粘连,将肺脏充分游离,打开纵隔胸膜,分离肺血管及支气管,而血管与支气管处理顺序与传统开胸方法类似。固有胸壁关闭后,胸腔镜下再次观察胸腔内壁层和纵隔、肋膈角创面有无出血,以及肋间血管有无损伤等情况,镜视下观察余肺复张良好后再退出胸腔镜。

毁损肺则往往与上纵隔增厚的壁层胸膜粘连紧密,使得锁骨下血管和(或)无名静脉与肺组织的解剖关系不清,强行分离会导致难以控制的出血及组织损伤;尤其是长期的慢性炎症刺激导致粘连处产生广泛的血管增生与侧支循环形成,分离粘连时会导致出血增加及术后渗血增多。术前行 X 线数字减影血管造影(DSA)检查可全面了解出血责任血管,通过显示血管走行,对高危血管予以栓塞,可为后期手术创造良好的手术条件^[9]。

对于胸壁出血灶的止血,可有氩气刀、高频电刀、超声刀等供选择。胸壁出血无法缝扎、结扎者可选用 Hemlock 结扎锁,切割闭合器对胸顶、纵隔侧粘连的处理有时也极为方便。对于血管的处理,可以在结扎锁、血管闭合器、血管切割缝合器等方法之间进行选择;依据安全至上及经济学“效-价比”原则合理选用适宜的处理方法。一般采用以下方法:对于支气管及较粗的血管,应用切割缝合器进行闭合;对于较细的血管或放置切割缝合器困难的血管,处理时采用丝线结扎或 Hemlock 夹夹闭。

3. 肺结核术后大出血的处理:对于手术后发生大出血者,如果符合开胸止血的指征^[5],加上出血速度快,临床判断为较粗血管破裂出血,腔镜下操作难度较大,不利于快速止血,仍需要行剖胸手术,以便

在较大操作空间里开展手术。

对于出血相对较缓而又符合止血指征的患者,其多数为广泛渗血或较细小血管出血。胸腔镜有较宽广的视野,特别对胸顶、肋膈角部位显露优势明显,配合应用超声刀、氩气刀等能量平台,具有良好的止血效果,可减少、减轻二次手术的创伤^[10]。

(二)支气管胸膜瘘(bronchopleural fistula, BPF)

BPF 是肺切除术后的难治性并发症。肺结核尤其是毁损肺、耐药肺结核患者,肺切除术后的 BPF 发生率文献报道曾高达 5%~10%^[11];目前, BPF 发生率基本维持在 1%左右^[12]。

发生 BPF 原因是多方面的,与患者的体质条件及手术操作均有关系。手术高危因素包括:病变侵及支气管残端,支气管血供破坏,特别是术中支气管残端的处理方式和手术至关重要。围手术期的高危因素包括:结核病灶不稳定,特别是支气管结核没有得到有效控制,术前没有行纤维支气管镜检查评价支气管内膜情况。其他因素包括并发糖尿病、低蛋白血症、贫血、营养不良、肝硬变、白血病、HIV 感染,以及强直性脊柱炎、红斑狼疮等免疫力低下疾病,长期应用类固醇激素及术后机械通气运用不当等。

1. 传统的适宜性技术在结核支气管外科的运用:传统支气管残端的处理方法包括:单纯结扎法、单纯间断全层缝合法(Sweet 法)、单纯支气管闭合器闭合法、结扎缝合法(潜行缝合式结扎+远端连续缝合法)。

术中支气管残端处理应遵循如下原则:(1)病灶切除应干净,避免残端残留病灶。(2)尽量保存支气管残端的血供,游离支气管时不要将其过于“骨化”,同时注意勿伤及支气管动脉。(3)横断支气管后,残端应进行无菌处理,有支气管分叉者要剖开,使残端呈“喇叭口”样外翻,避免分泌物潴留。(4)残端不能过长,以结扎线或切割线距支气管开口 0.5~1.0 cm 为宜,以免残端内分泌物积聚感染。(5)术毕冲洗胸腔,膨肺,证实残端无漏气、余肺膨胀良好。

2. 支气管残端闭合技术的研究:BPF 发生的原因很多,预防 BPF 的发生需多环节综合处理。手术前纤维支气管镜检查要作为常规,支气管内膜红肿等炎症表现,除非急症一般不应手术。牢记结核是全身性传染性炎症性疾病,结核病灶的稳定,全身机体状况的良好是手术成功的前提条件。即使大咯血的患者也尽量先采取介入栓塞术进行止血,待病情稳定并根据情况决定是否手术。

对于支气管残端的处理,支气管闭合器闭合与其他手工缝合相比无明显劣势,只要患者选择得当,

遵循支气管闭合原则,效果均可满意。至于是否以 Sweet 法和(或)周围活组织覆盖进行加强,由术者根据患者情况酌定。有作者认为吻合口包埋术后的发生率显著低于吻合口不包埋者^[1]。蒋良双等^[12]采用机械闭合处理支气管残端,再用补片和(或)周围胸膜行支气管残端包埋处理,也取得了良好效果。

3. 治疗 BPF 适用性技术的运用和研究:外科治疗的原则是闭合瘘口,消灭脓腔。一旦发生 BPF,可选择如下不同的治疗方法;胸腔闭式引流、再次开胸、大网膜填塞、肌瓣填塞、胸廓改型术等。近年来,经胸腔镜、纵隔镜闭合支气管成为可能^[13]。对于部分无法耐受外科手术的患者,可选择经支气管镜介入治疗(如气道支架、生物纤维、线圈置入等),房间隔缺损(ASD)封堵器经气管镜用于治疗 BPF,操作过程简单,短期有效性、安全性已得到验证,长期疗效尚有待观察。

二、结核外科适宜性技术的发展方向

2019 年《“十三五”全国结核病防治规划》的实施即将进入关键的一年,距 WHO 提出的“2035 年与 2015 年相比,结核病发病率下降 90%”的“全球终止结核病策略目标”的日期越来越近。2019 年 3 月 24 日世界防治结核病日的宣传主题是“时不我待”,彰显这一目标的重要性和紧迫性。让更多的患者得到有效的治疗,进一步降低发病率和死亡率是我国结核病防治工作下一阶段的目标^[14]。

现实也呼唤外科这一消灭传染源的有效手段的强力介入。新时代结核外科的适宜性技术发展方向在哪?这是一个必须面对的问题。

回顾现代外科适宜性技术的发展,可总结归纳有两大特点:一是同其他自然科学分支的发展如影随形、密不可分;二是外科对于病变组织器官的切除,以及结构与功能重建的使命从未改变。

20 世纪外科学是在传统的解剖学、生理学、病理学、麻醉学、无菌术、抗生素的支撑下成长起来的“最大限度的侵袭外科”,而 21 世纪外科学将是在分子生物学、遗传学、机器人、光导纤维、影像学新技术、计算机等高科技支撑下的微创外科、精准外科^[15]。

(一)结核外科适宜性技术研究——微创外科

胸腔镜技术是微创外科的重要组成部分。与传统开胸肺切除手术相比,胸腔镜肺切除术有着明确的恢复快及创伤小的优势^[16]。但其在结核外科中的运用较在其他疾病中的运用有其滞后性。这是因为结核病是一种全身性的炎性传染病,肺结核的基本病理特征为渗出、增殖和干酪样坏死,当渗出性病变波及胸膜时可造成胸腔粘连,而纵隔或肺门淋巴

结炎性增生及在支气管和血管间嵌顿,这无疑增加了胸腔镜手术进胸和游离血管、支气管的困难^[16-17]。

我国结核病患者基数大,需要外科手术的患者众多;国家医疗保险等相关政策惠及大众,结核外科医生为了广大人民群众的健康事业,知难而上,在短短的几年里,胸腔镜在结核外科的运用就取得了较大成绩。

车勇等^[18]应用单孔胸腔镜肺叶切除术治疗肺结核患者 46 例,仅有 3 例中转开胸;所有患者术后恢复良好,均未发生严重并发症,无一例患者死亡。车勇等认为,对于肺结核患者而言,只要掌握一定技巧,配置一定工具,选择合适的患者,单孔胸腔镜行肺叶切除术同样也是可以开展的。王成等^[8]采用胸腔镜辅助小切口施行结核性毁损肺叶切除术治疗了 67 例患者,全组患者无围术期死亡,所有患者均经一次手术治愈。王成等认为,胸腔镜辅助小切口行结核性毁损肺叶切除术,在确保疗效的前提下,较好地平衡了微创、效率 and 安全性,在结核性毁损肺的外科治疗中是可选择的一种较为合理的手术方式。周逸鸣等^[19]报道了行胸腔镜手术的 819 例肺结核患者,治愈率达 97.9%。随着胸腔镜手术经验的积累和技术日新月异的发展,其在结核外科诊断和治疗领域中的运用范围将会越来越广^[17]。

对于肺结核全肺切除术后出现的支气管残端瘘,治疗十分困难。Boboce 等^[20]在纵隔镜下经心包纵隔内关闭支气管残端治疗取得成功;该术式的优点在于是在纵隔内清洁区闭合支气管残端,避免了感染区对支气管愈合的影响,是纵隔镜微创手术应用的范例,值得借鉴。

(二)结核外科适宜性技术研究——精准外科

宋言峥等^[21]在 CT 和 B 超定位下对结核病患者行高选择性病灶内定点清除术,取得了良好效果。认为不仅清除了病变,促使痰结核分枝杆菌阴转,而且相对于肺叶切除术等也最大限度地保留了肺功能,手术创伤小、出血少和术后恢复快,具有现代微创外科的特点。这是结核外科精准治疗的雏形。

精准外科随着现代科学技术的进步而发展,并建立在高端数字医学基础之上。通过三维图像生成技术、多传感交互技术及高分辨率显示等技术,生成逼真的虚拟环境。利用虚拟现实(virtual reality, VR)技术可以将由 CT 或 MR 生成的二维图像与体视图像组合起来,实现了在外科手术仿真系统下进行精准手术。计算机辅助实时导航系统能在整个手术过程中显示病变与重要结构的空間关系,这些可视化技术配合精准的手术规划和精细的手术操作,

可使外科医生准确地控制切除范围,最大化地清除病灶组织,提升了病灶切除的精准性。

智能交互定量定性分析技术近年来已在国内外各级医院临床使用,全定量技术涵盖各种微创活检、精确定位、胸腔镜肺段切除、机器人肺叶切除等术式。术前可清晰、直观地显示并辅助定量肺叶、肺段内各组织及各个管道的解剖结构,精确还原患者的动脉、静脉及支气管的走行形态,精准定位肺段深部病灶的位置及病灶与周围血管、气管、支气管段的空间毗邻关系。通过交互式的三维模型实施虚拟手术,临床医生可根据手术需要任意调整分割面的位置、角度、曲度等进行手术规划,并可在术中通过实时互动全量化的 3D 电子地图辅助医生定位并精准切除所在肺段或亚段的病灶^[22]。山东大学附属山东省胸科医院胸外科利用“数字肺”系统一年来,积累了一定的经验,目前正在探索混合现实技术在肺外科的应用。

混合现实技术是继 VR 技术、增强现实(augmented reality, AR)技术之后,出现的全新数字全息影像技术,通过合并现实与虚拟影像形成新的可视化环境,是增强现实和增强虚拟的集合体^[23]。混合现实技术将虚拟的医学影像模型叠加在患者病灶结构上,三维可视化技术实现的重构模型可以对病灶大小进行测量计算,还可以从任意角度浏览、隐藏、缩放、调节亮度与对比度,甚至透明化各种组织。这种“重构模型”使影像资料判读简单明了,可帮助医生在手术前掌握患者病灶的详细信息,制定精准的个性化手术方案;还可以利用混合现实技术“重构模型”立体、逼真、动态的特点,向患者及其家属详细介绍将要采取的手术方式;另外,可帮助医生实现术中模拟导航,精准定位病灶,对解剖结构和各种变异提前预知,从而降低手术风险。

在精准外科的理念下,结核外科借助高分辨影像学技术及三维立体重建等手段,量体裁衣式地设计手术方案,有利于精准切除病灶、最大化地控制医源性损伤。胡全君等^[24]对局限性结核性脓胸进行三维重建定位,有效地提高了微创手术切口的准确性,缩短了切口长度,节省了手术时间。

三、展望

“踏平坎坷成大道,斗罢艰险又出发”。在我国,防治结核病是扶贫计划的重要组成部分^[14]。2018 年 9 月 26 日,“世界卫生组织结核病和艾滋病防治亲善大使”彭丽媛在第 73 届联合国大会防治结核病问题高级别会议上,应邀作为抗击结核病杰出人士代表在会议开幕式上发表视频讲话。彭丽媛表示,

人类在防治结核病方面仍面临严峻挑战,各国应携起手来,为改变千百万受结核病影响的人们的生活、为终结结核病流行竭尽全力。

“竭尽全力,时不我待”!作为消除结核病的主要手段之一的结核外科应抓住时机,珍惜来之不易的大好局面,系统性地开展术前病灶的精准预测、精准诊断与手术方案的精准设计和手术病灶的精准切除,将细菌学、分子生物学、免疫靶标^[25]与影像学、病理学等资料整合,更准确且全面地开展结核病精准诊断和治疗;除胸腔镜外,还应探讨机器人腔镜、自然孔道内镜外科技术(NOTES),以及“人工自然通道”^[13]在结核外科的运用,为实现 2035 年消除结核病的目标而竭尽全力。

参 考 文 献

- [1] 周逸鸣,姜格宁,丁嘉安. 耐多药肺结核的外科治疗. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(8):614-615.
- [2] 宋言峥. 不应忽视外科在控制结核病传染源中的作用. 中国防痨杂志, 2017, 39(1): 6-10.
- [3] 钱元福. 肺结核的外科治疗. 中国医刊, 1957, (4):46-48.
- [4] 中华结核和呼吸杂志编委会. 肺结核手术适应证标准(试行方案). 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17(2):73.
- [5] 金锋,王明训,杨宝岭,等. 肺切除术后大出血再次剖胸手术的指征探讨. 实用癌症杂志, 1994, 9(3):175-177.
- [6] 谢冬,姜格宁,陈晓峰,等. 普胸外科术后剖胸止血的病因分析. 中华胸心血管外科杂志, 2011, 27(11):681-682.
- [7] 丁嘉安,邹学超. 从手术后近期死亡原因探讨有关肺切除术的一些问题. 中华结核和呼吸系疾病杂志, 1980, 3(2):97-100.
- [8] 王成,张运曾,金锋. 胸腔镜辅助小切口在结核性毁损肺叶切除术中的应用. 中国防痨杂志, 2017, 39(5): 445-447.
- [9] 朱建坤,刘大伟,金锋,等. 顽固性咯血患者肺叶切除术前行动脉栓塞介入治疗的价值. 中国防痨杂志, 2018, 40(12): 1258-1261.
- [10] 夏逸晨,施立,杨文涛,等. 电视胸腔镜在普胸术后二次止血患者的应用. 江苏医药, 2015, 41(9):1099-1100.
- [11] Walser EM, Gomez G, Zwischenberger JB, et al. Combined transthoracic and transtracheal closure of large bronchopleural fistulae. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2004, 14(2): 97-101.
- [12] 蒋良双,吴邦贵,龚胜,等. 487 例结核性毁损肺外科治疗的效果分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(12): 1296-1301.
- [13] 金锋. 结核外科事业的传承亟待插上创新的翅膀. 中国防痨杂志, 2018, 40(12): 1249-1252.
- [14] 肖和平. 全心全意为防痨. 中国防痨杂志, 2019, 41(1): 3-4.
- [15] 李辉. 精准胸外科:微创时代新起点. 中华外科杂志, 2015, 53(10):721-723.
- [16] 金锋. 谨慎积极地在结核外科推广应用电视辅助胸腔镜技术. 中国防痨杂志, 2017, 39(5): 435-438.
- [17] 张运曾,金锋,王成. 电视辅助胸腔镜手术在肺结核治疗中的应用现状及进展. 中国防痨杂志, 2017, 39(9): 1010-1013.
- [18] 车勇,常伟,刘志刚,等. 单孔胸腔镜技术在肺结核手术肺叶切除术中的应用(附 46 例分析). 中国防痨杂志, 2017, 39(9): 950-953.
- [19] 周逸鸣,张雷,宋楠,等. 电视胸腔镜肺切除术治疗肺结核 815 例分析. 中国防痨杂志, 2017, 39(5): 448-451.
- [20] Bobocia AC, Paleru C, Lovin C, et al. Videomediastinoscopic transcervical approach of postpneumectomy left main bronchial fistula. Pneumologia, 2012, 61(1):44-47.

- [21] 宋言峥, 王旭, 刘保池, 等. 结核病灶内定点清除术的临床应用. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(5):380-381.
- [22] 朱建坤, 金锋. 肺小结节活检方式的研究进展. 中国防痨杂志, 2019, 41(3): 338-342.
- [23] 张加尧, 吴星火, 冯晓波, 等. 混合现实技术在医学领域的应用. 中华实验外科杂志, 2019, 36(1):179-181.
- [24] 胡全君, 赵明伟, 周伟东, 等. 图像三维重建软件在结核性脓胸

手术中的应用. 中国防痨杂志, 2017, 39(9):957-960.

- [25] 温子禄, 王琳, 王军, 等. 术后标本行分子生物学检测对结核病患者诊疗的价值. 中国防痨杂志, 2018, 40(12):1291-1295.

(收稿日期:2019-04-10)

(本文编辑:薛爱华)

· 文献速览 ·

结核病高负担国家的结核病患者药物敏感性试验和死亡率研究:一项多中心队列研究

Zürcher K, Ballif M, Fenner L, et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. Lancet Infect Dis, 2019, 19(3): 298-307.

背景 耐药性是全球结核病控制工作面临的一项挑战。本研究对比了结核病高负担国家结核病患者所在地实验室与参比实验室的药物敏感性试验(DST)结果,并就 DST 结果的一致性对患者死亡率的影响进行分析。

方法 这项多中心队列研究在科特迪瓦、刚果民主共和国、肯尼亚、尼日利亚、南非、秘鲁和泰国进行,研究收集了 16 岁及以上成年患者的结核分枝杆菌分离株和临床资料。患者按是否并发 HIV 感染和结核病耐药性进行分层。分子或表型 DST 于患者所在地实验室和苏黎世瑞士国家分枝杆菌中心进行。根据 DST 结果和治疗情况调查了患者治疗期间的死亡率,在 logistic 回归模型中根据性别、年龄、痰抗酸染色涂片和 HIV 感染状况进行了多变量分析。

结果 从 2013—2016 年诊断的 871 例结核病患者中获得结核分枝杆菌分离株。因菌株被污染或不可用,排除 237 例结核病患者后,634 例患者纳入分析;中位年龄 33.2 岁[四分位数:(26.9,42.5)岁],女 239 例(37.7%),HIV 阳性 272 例(42.9%),死亡 69 例(10.9%)。根据瑞士参比实验室 DST 结果,全敏感 394 株(62.1%),单耐药 45 株(7.1%),耐多药(MDR)163 株(25.7%),广泛耐药前期或广泛耐药(pre-XDR 或 XDR)30 株(4.7%),耐异烟肼和莫西沙星 1 株,耐异烟肼和吡嗪酰胺 1 株。检测任何耐药性的敏感度为 84.3%(95%CI:80.3%~87.7%),特异度为 90.8%(95%CI:86.5%~94.2%)。检出耐药的 DST 的似然比为 9.2(95%CI:6.2~13.7),未检出耐药的 DST 的似然比为 0.17(95%CI:0.14~0.22);准确率为 86.8%(95%CI:83.9%~89.3%)。634 例患者中,513 例(80.9%)患者参比实验室与当地实验室检测结果一致,121 例(19.1%)患者检测结果不一致。排除 61 例(9.6%)治疗结果未知、数据缺失或“其他”耐药性的患者后,DST 结果一致的患者死亡率为 9.9%(46/466),DST 结果不一致导致治疗不足的患者死亡率为 40.9%(9/22),DST 结果不一致导致过度治疗的患者死亡率为 9.8%(6/61),DST 结果不一致的其他患者死亡率为 25.0%(6/24)。全敏感患者死亡率为 6.4%(23/359),单

一耐药患者死亡率为 25.6%(10/39),MDR 患者死亡率为 16.4%(24/146),及 XDR/pre-XDR 患者死亡率为 34.5%(10/29)。在全敏感患者中,如果参考实验室和当地实验室的检测结果一致,死亡率为 5.9%(18/307);如果检测结果不一致,死亡率为 10.0%(6/60)($P=0.24$)。在耐药菌株患者中,如果检测结果一致,死亡率为 17.0%(29/171);如果检测结果不一致,死亡率为 30.8%(16/52)($P=0.030$)。不一致和一致结果的风险比为 1.81(95%CI:1.07~3.07),人群归因危险度百分比为 16.0%。接受充分治疗的全敏感结核患者的死亡率为 6.0%(20/336),未接受充分治疗的全敏感结核患者的死亡率为 13.0%(3/23),接受充分治疗的耐药结核患者的死亡率为 18.1%(36/199),未接受充分治疗的耐药结核患者的死亡率为 53.3%(8/15)。在根据性别、年龄、痰涂片镜检结果和 HIV 感染状况调整的多变量 logistic 逻辑模型中,与一致的 DST 结果相比,不一致的 DST 结果继续与死亡率增加相关。与一致的 DST 结果相比,结果不一致可能导致治疗不足患者的死亡率调整优势比(aOR)达到 9.53(95%CI:1.04~87.32)。同样,与全敏感者相比,耐药性与更高的死亡率相关。对任一类型的耐药性, aOR 为 4.67(95%CI:2.59~8.41);对于 XDR/pre-XDR, aOR 为 11.3(95%CI:2.41~53.3)。与接受充分治疗的全敏感患者相比,接受充分治疗的耐药患者的死亡率 aOR 为 4.23(95%CI:2.16~8.29),未接受充分治疗的耐药患者的死亡率 aOR 为 21.54(95%CI:3.36~138.08)。性别、痰涂片镜检阳性和 HIV 感染状况与死亡率无关。单变量模型的结果与多变量模型的 aOR 相似。

结论 DST 结果不准确会导致耐药结核病患者不能得到充分治疗和死亡率增加。诊断时需要的一线和二线药物进行快速的分子 DST,以改善 MDR-TB、pre-XDR 或 XDR-TB 患者的预后。

同济大学附属上海市肺科医院结核病临床中心
上海市结核病(肺)重点实验室
刘轶彬 编译 姚岚 审核

(收稿日期:2019-03-18)

(本文编辑:郭萌)