

## 208 例耐多药肺结核患者治疗转归及影响因素分析

苏伟 李仁忠 阮云洲 徐彩红 陈明亭

**【摘要】** **目的** 了解并明确我国耐多药肺结核患者诊治基本免费的情况下,影响耐多药肺结核患者治疗效果的相关因素。**方法** 收集 2009—2010 年全球基金项目实施期间湖北省武汉市、江苏省镇江市、山东省聊城市纳入治疗的 208 例耐多药肺结核患者,对其治疗转归情况进行回顾性调查,分析治疗转归的影响因素。**结果** 纳入治疗的 208 例患者中,治疗成功 103 例(49.5%),失访 47 例(22.6%),失败 32 例(15.4%),死亡 26 例(12.5%);治疗满 12 个月的患者有 72.1%(150 例)在治,治疗满 18 个月的患者有 61.1%(127 例)在治;失访的主要原因是患者自行停药 24 例(51.1%)和外出打工 10 例(21.3%);年龄 $\geq 60$  岁( $OR=5.964$ ;95% $CI=2.517\sim 14.133$ )、农民( $OR=2.871$ ;95% $CI=1.530\sim 5.389$ )、既往使用过二线抗结核药物( $OR=2.158$ ;95% $CI=1.156\sim 4.028$ )是影响耐多药肺结核治疗成功的危险因素。**结论** 在耐多药肺结核患者基本免费诊疗的情况下,治疗成功率并不高,存在较高的失访率;提示探索缩短耐多药肺结核疗程和诊断时间等防治策略十分必要,并应重视对老年人、农民等特殊人群的治疗管理,规范二线抗结核药物使用。

**【关键词】** 结核,肺; 结核,抗多种药物性; 治疗结果; 因素分析,统计学

**Analysis of treatment outcomes and influencing factors of 208 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients**  
SU Wei, LI Ren-zhong, RUAN Yun-zhou, XU Cai-hong, CHEN Ming-ting. National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Centers for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China  
Corresponding author: CHEN Ming-ting, Email: chenmt@chinaacd.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyze the factors that affect the treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients based on the free treatment of MDR-TB patients. **Methods** From 2009 to 2010, 208 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients were enrolled as research subjects from Wuhan City, Hubei Province, Zhenjiang City, Jiangsu Province, and Liaocheng City, Shandong Province during the implementation of the Global Fund Project. A retrospective survey was conducted to analyze the outcomes of treatment and its influencing factors. **Results** Of the 208 patients, 103 (49.5%) were successful, 47 (22.6%) were lost to follow-up, 32 (15.4%) failed and 26 (12.5%) died; 72.1% (150 cases) of patients were remained after 12 months of treatment and 61.1% (127 cases) of patients were remained after 18 months of treatment; patients lost from treatment were mainly due to self-discontinued (51.1%, 24/47) and working elsewhere (21.3%, 10/47); Age  $\geq 60$  years old ( $OR=5.964$ , 95% $CI=2.517-14.133$ ), farmers ( $OR=2.871$ , 95% $CI=1.530-5.389$ ), used second-line anti-tuberculosis drugs ( $OR=2.158$ , 95% $CI=1.156-4.028$ ) were the risk factors for successful treatment of MDR-TB. **Conclusion** Based on the free treatment for MDR-TB patients, the successful rate of treatment is not high, there is a high rate of tracking loss during treatment. The suggestion is that it is necessary to explore strategies to shorten the course of treatment and diagnostic time for MDR-TB and pay attention to the treatment and management of special groups such as the elderly and farmers as well as regulate the use of second-line anti-tuberculosis drugs.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary; Tuberculosis, multidrug-resistant; Treatment outcome; Factor analysis, statistics

耐多药肺结核(MDR-PTB)由于对异烟肼和利

福平这两种目前最有效的一线抗结核药物产生耐药性,治疗十分困难;加之治疗时间常规达 18~24 个月,所用的二线抗结核药物不良反应大且价格昂贵等原因,导致其治疗成功率较低。2017 年世界卫生组织(WHO)年报显示,全球 MDR-PTB 治疗成功率为 54%,患者失访率和死亡率分别达 15% 和 16%,MDR-PTB 已成为影响全球终止结核病策略成功实施的重大障碍。我国是全球 30 个耐多药结

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.06.009

基金项目:中国疾病预防控制中心礼来基金会耐多药结核病防治项目(18193)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心

通信作者:陈明亭,Email: chenmt@chinaacd.cn

核病(MDR-TB)高负担国家之一,同样面临 MDR-TB 的挑战<sup>[1]</sup>。据 WHO 估算,我国每年新发 MDR-PTB 患者例数位居全球第二。2017 年 WHO 报告我国对 MDR-PTB 患者的治疗成功率仅为 41%,在全球 30 个 MDR-TB 高负担国家中治疗成功率排在倒数第 3 位<sup>[1]</sup>。

我国对 MDR-PTB 患者的规范化诊疗起步较晚,是在中国全球基金结核病防治项目(简称“全球基金项目”)支持下于 2008 年开始实施的,其探索建立的 MDR-PTB 患者诊疗管理模式迄今仍为我国采用<sup>[2]</sup>。全球基金项目时期,患者诊治基本免费,并提供随访复查期间交通营养补助,为 MDR-PTB 患者提供免费诊疗服务,被世界大多数国家采用,包括一些不发达国家,也是我国未来的趋势。对全球基金项目实施时期患者治疗效果的深入分析,有助于了解在患者诊治基本免费的情况下影响我国 MDR-PTB 患者治疗效果的相关因素,为我国 MDR-PTB 防治策略制定提供参考。为此,笔者对 2009—2010 年全球基金项目实施期间湖北省武汉市、江苏省镇江市、山东省聊城市纳入治疗的 208 例 MDR-PTB 患者的治疗转归进行了回顾性分析。

### 资料和方法

#### 一、研究对象和地区

收集 2009 年 7 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日期间,湖北省武汉市、江苏省镇江市、山东省聊城市 3 个全球基金项目城市经实验室传统药物敏感性试验(简称“药敏试验”)确诊并纳入治疗的患者(以涂阳肺结核患者痰涂片检测结果报告日期为准),共计 208 例。208 例患者中,男 155 例(74.5%),女 53 例(25.5%);平均年龄(46.8±14.7)岁,其中 45~59 岁年龄组患者例数最多,占 34.6%;初治患者 36 例(17.3%),复治患者 172 例(82.7%);患者以农民居多,为 124 例(59.6%)(表 1)。

#### 二、治疗方案及管理

治疗方案:3 个城市均建立 MDR-TB 诊治专家组,患者治疗以标准化治疗方案为主。治疗方案采用 6Z-Km(Cm)-Lfx(Mfx)-PAS(E)-Pto/18Z-Lfx(Mfx)-PAS(E)-Pto,疗程为 24 个月;治疗分强化期和继续期,制定方案时结合患者用药史,由专家讨论共同制定。所使用的抗结核药物均为全球基金项目统一采购并免费提供,依据患者的体质量确定给药剂量。

治疗管理:本研究期间 3 个城市存在 2 种患者治疗管理模式。一种是住院与门诊治疗相结合,是

表 1 2009—2010 年武汉市、镇江市、聊城市不同类别 MDR-PTB 患者的基本情况

基本情况	例数	构成比(%)
性别		
男	155	74.5
女	53	25.5
年龄组(岁)		
15~	42	20.2
30~	47	22.6
45~	72	34.6
≥60	47	22.6
职业		
农民	124	59.6
非农民	84	40.4
治疗分类		
初治患者	36	17.3
复治患者	172	82.7
复发	75	36.1
返回	5	2.4
初治失败	24	11.5
复治失败	50	24.0
初治 2 个月末痰涂片阳性	2	1.0
其他 <sup>a</sup>	16	7.7

注<sup>a</sup>:指由于既往治疗情况不明,不能归属到上述复发等 5 个类别中的患者

我国推荐的 MDR-TB 患者治疗管理模式,即患者首先采用住院治疗,出院后根据治疗方案定期去门诊复查取药。另一种采用全程门诊治疗,患者治疗期间不住院。患者开始治疗后,医生根据患者病情和患者本人意愿,决定患者采用哪种治疗管理模式,全程门诊治疗主要为轻症患者。2 种模式均实施全程直接面视下督导服药(DOT),强化期每个月到医院进行检查和取药,继续期每 2 个月复查 1 次,直至疗程结束。当疗程结束后,由地市级 MDR-TB 定点医院的专家组判定患者的治疗转归情况。

#### 三、相关定义

##### (一)初治和复治患者<sup>[3]</sup>

1. 初治患者:指从未使用过抗结核药物或使用抗结核药物不超过 1 个月或首次行标准化疗方案规律用药而未满疗程,并从未登记过的肺结核患者。

2. 复治患者:指使用抗结核药物治疗≥1 个月或初治失败和复发的患者。包括复发、返回、初治失败、复治失败、初治 2 个月末痰涂片阳性和其他(指由于既往治疗情况不明,不能归属到上述复发等 5 个类别中的患者)。

(二)治疗转归

包括治愈、完成治疗、治疗失败、死亡和失访<sup>[3]</sup>。治疗成功包括治愈和完成治疗,不良结局包括治疗失败、死亡和失访。

1. 治愈:按照国家指南完成治疗疗程,不存在治疗失败的证据,且强化期后间隔至少 30 d 连续 3 次或者 3 次以上培养阴性。

2. 完成治疗:按照国家指南完成治疗疗程,不存在治疗失败的证据,但没有证据表明强化期后间隔至少 30 d 连续 3 次或者 3 次以上培养阴性。

3. 治疗失败:由于以下原因终止治疗或者需要永久性的更改治疗方案中至少 2 种抗结核药物,包括强化期结束后没有出现阴转,或阴转后在继续期发生细菌学检测结果逆转,或证据表明对氟喹诺酮类药物或二线注射剂产生获得性耐药,或产生药物不良反应。

4. 死亡:治疗过程中因为任何原因死亡。

5. 失访:治疗中断连续 2 个月或以上<sup>[4]</sup>。

四、数据收集和质量控制

采取回顾性调查的方法。设计 MDR-PTB 患者个案信息收集表,利用《全国结核病信息专报系统》和全球基金项目日常登记资料收集患者个案信息,缺失内容由原始登记资料补充。以涂片结果报告日期为起始点,收集研究地区 2009 年 7 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日期间纳入治疗的 MDR-PTB 患者,对每例患者进行病案调查。调查内容包括患者年龄、性别、职业等基本情况,登记分类情况,患者既往是否使用过二线抗结核药物,是否住院治疗,纳入和中断治疗时间,以及治疗期间痰涂片和培养结果等。

五、统计学分析

患者个案信息采用 Excel 2013 建立数据库,录

入资料;应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料采用频数、构成比描述;先进行影响因素的单因素分析,筛选出差异有统计学意义的变量( $P < 0.05$ ),将有统计学意义的变量纳入非条件 logistic 回归模型,进行二分类 logistic 回归多因素分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、治疗转归情况

纳入治疗的 208 例患者中,治疗成功 103 例,成功率为 49.5%;失访 47 例,失访率为 22.6%;失败 32 例,失败率为 15.4%,其中因为产生不良反应而失败者 9 例;死亡 26 例,死亡率为 12.5%(表 2)。

二、不同治疗时间患者仍然在治的比率

随着治疗的时间推移,患者仍然在治的例数逐渐减少。208 例患者中,治疗满 6 个月时仍然在治的患者占 80.8%(168 例),治疗满 12 个月时仍然在治的患者占 72.1%(150 例),治疗满 18 个月时仍然在治的患者占 61.1%(127 例),完成 24 个月疗程的患者只有 49.5%(103 例)。

三、MDR-PTB 患者的失访原因

47 例失访的患者中,农民患者 37 例(78.7%);其中自行停药 24 例(51.1%),外出打工 10 例(21.3%),因年龄大拒绝治疗 8 例(17.0%),无法联系和异地治疗分别为 4 例(8.5%)和 1 例(2.1%)。

四、影响 MDR-PTB 患者治疗成功的因素分析

将治疗失败、失访和死亡这 3 种治疗转归情况归为不良结局,进行影响 MDR-PTB 患者治疗成功的因素分析。

1. 影响 MDR-PTB 患者治疗成功的单因素分析:将 208 例 MDR-PTB 患者按照性别、年龄、职业、

表 2 2009—2010 年武汉市、镇江市、聊城市不同类别 MDR-PTB 患者的治疗转归情况

患者类别	例数	治疗成功	失访	失败			死亡
				不良反应	其他原因 <sup>b</sup>	合计	
初治患者	36	21(10.1)	11(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(1.9)
复治患者	172	82(39.4)	36(17.3)	9(4.3)	23(11.1)	32(15.4)	22(10.6)
复发	75	41(19.7)	16(7.7)	3(1.4)	8(3.8)	11(5.3)	7(3.4)
返回	5	3(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.5)	1(0.5)
初治失败	24	3(1.4)	9(4.3)	2(1.0)	4(1.9)	6(2.9)	6(2.9)
复治失败	50	21(10.1)	9(4.3)	3(1.4)	9(4.3)	12(5.8)	8(3.8)
初治 2 个月末阳性	2	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
其他 <sup>a</sup>	16	13(6.3)	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)
合计	208	103(49.5)	47(22.6)	9(4.3)	23(11.1)	32(15.4)	26(12.5)

注<sup>a</sup>:指由于既往治疗情况不明,不能归属到复发等 5 个类别中的患者;<sup>b</sup>:指除药物不良反应之外导致的失败,如不能组成有效治疗方案等;表中括号外数值为“各类患者例数”,括号内数值为“比率(%)”

登记分类等因素进行影响治疗成功的单因素分析。结果显示,年龄、职业、既往是否用过二线抗结核药物在治疗成功和不良结局两组患者中的差异有统计学意义( $\chi^2$  值分别为 25.654、21.496 和 4.609,  $P$  值均  $< 0.05$ ),即年龄  $\geq 60$  岁、农民且既往应用过二线抗结核药物的 MDR-PTB 患者更易产生不良结局。初治患者的治疗成功率高于复治患者、采用住院和门诊治疗相结合患者管理方法的患者治疗成功率高于全疗程门诊治疗、确诊到开始治疗时间  $< 30$  d 的患者治疗成功率高于  $\geq 30$  d 的患者,但差异无统计学意义(表 3)。

2. 影响 MDR-PTB 患者治疗成功的多因素分析:以 MDR-PTB 患者治疗转归为因变量,以单因素分析筛选出的变量——年龄、职业、是否应用二线药物作为自变量,进行二分类 logistic 回归多因素分析。鉴于复治肺结核患者是我国 MDR-PTB 的

高危人群<sup>[5]</sup>,将患者登记分类作为自变量一并纳入分析。结果显示年龄、职业和既往是否应用过二线抗结核药物为影响治疗成功的危险因素,以年龄  $< 60$  岁为对照,年龄  $\geq 60$  岁的 MDR-PTB 患者出现不良结局的风险是其 5.964 倍(95%CI=2.517~14.133);以非农民为对照,农民 MDR-PTB 患者出现不良结局的风险是其 2.871 倍(95%CI=1.530~5.389);以既往未应用过二线抗结核药物为对照,应用过二线抗结核药物的 MDR-PTB 患者出现不良结局的风险是其 2.158 倍(95%CI=1.156~4.028);登记分类变量纳入后对因变量没有影响,被剔除(表 4)。

### 讨 论

我国于 2008 年在全球基金项目支持下探索实施的 MDR-PTB 患者规范化诊疗管理模式,应用传统药敏检测技术进行耐药性检测,确诊的患者在地

表 3 2009—2010 年武汉市、镇江市、聊城市 208 例 MDR-PTB 患者治疗转归影响因素的单因素分析

影响因素	患者例数	治疗成功(103 例)		不良结局(105 例)		$\chi^2$ 值	P 值
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
性别						0.058	0.810
男	155	76	49.0	79	51.0		
女	53	27	50.9	26	49.1		
年龄(岁)						25.654	0.000
$< 60$	161	95	59.0	66	41.0		
$\geq 60$	47	8	17.0	39	83.0		
职业						21.496	0.000
非农民	84	58	69.0	26	31.0		
农民	124	45	36.3	79	63.7		
患者登记分类						1.353	0.245
复治	172	82	47.7	90	52.3		
初治	36	21	58.3	15	41.7		
既往使用过二线抗结核药物						4.609	0.032
否	124	69	55.6	55	44.4		
是	84	34	40.5	50	59.5		
治疗管理方式						0.289	0.591
住院+门诊治疗	73	38	52.1	35	47.9		
全疗程门诊治疗	135	65	48.1	70	51.9		
确诊到开始治疗时间(d)						0.751	0.386
$< 30$	121	63	52.1	58	47.9		
$\geq 30$	87	40	46.0	47	54.0		

表 4 2009—2010 年武汉市、镇江市、聊城市 208 例 MDR-PTB 患者治疗转归影响因素的 logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	$s_{\beta}$ 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI 值)
年龄	1.786	0.440	16.456	0.000	5.964(2.517~14.133)
职业	1.055	0.321	10.777	0.001	2.871(1.530~5.389)
既往是否应用过二线抗结核药物	0.769	0.318	5.837	0.016	2.158(1.156~4.028)

注 各因素变量赋值情况为,年龄:0= $< 60$  岁,1= $\geq 60$  岁;职业:0=非农民,1=农民;既往是否应用过二线抗结核药物:0=未使用过,1=使用过

市级定点医院应用标准化治疗方案治疗,疗程为 18~24 个月(其中注射期 6~8 个月),患者出院后定期到地市级定点医院随访复查和取药,基层卫生机构对出院后患者进行全程 DOT 管理,该诊疗管理模式迄今仍为大多数地区所采用。不同之处为全球基金项目实施时期,患者检查、治疗药物及住院等费用全部由项目提供,患者基本免费,且提供每次随访复查的交通营养补助。在患者诊疗免费的情况下,本研究对纳入治疗的 208 例 MDR-PTB 患者治疗成功率进行统计分析,发现治疗成功率并不高,仅为 49.5%,略低于全球平均水平<sup>[1]</sup>,也低于国内上海、深圳报道的 54.5%<sup>[6]</sup>和 66.1%<sup>[7]</sup>的治疗成功率。因此,分析在患者诊疗基本免费的情况下影响 MDR-PTB 患者治疗转归的因素十分必要。

### 一、老年及农民 MDR-PTB 患者发生不良转归的风险较高

本研究显示,在患者诊疗基本免费的情况下,年龄 $\geq 60$ 岁、职业为农民的 MDR-PTB 患者,其发生不良转归的风险远高于年龄 $< 60$ 岁和非农民患者,风险分别为后者的 5.964 倍和 2.871 倍。超过 60 岁的老年人机体免疫力、药物耐受性,以及肝、肾等脏器功能常不如年轻人,并且常并发其他疾病。上述种种原因,导致老年 MDR-PTB 患者的结核病灶分布更广泛、复治患者比率较高、不良反应发生率较高、临床治愈率较低、病死率较高<sup>[8]</sup>。本研究老年患者约占 1/4,可能是导致本研究治疗成功率不高的原因之一,提示我们应重视对 $\geq 60$ 岁老年患者的治疗管理。本研究农民患者占 59.6%,失访的患者中高达 78.7%为农民,农民患者的治疗效果低于非农民,差异有统计学意义。绝大多数农民患者由于各种保障水平较低,一旦患 MDR-PTB 而停止工作,会导致其丧失经济来源,尤其是作为家庭主要经济来源的农民患者,更会导致其供养家庭出现经济困难,保障水平不足可能是导致农民 MDR-PTB 患者在治疗过程中更易失访并产生不良结局的重要原因。对农民 MDR-PTB 患者,尤其是贫困患者,仅为其提供免费诊治远远不够,还应多渠道筹资(如通过民政或当地扶贫项目等)对患者及其供养家庭提供救助,帮助其完成治疗。

### 二、规范二线抗结核药物的使用

氟喹诺酮类和二线抗结核药物注射剂是现阶段治疗 MDR-PTB 的核心药物<sup>[9]</sup>,一旦产生耐药,导致其治疗十分困难<sup>[10]</sup>,对二线抗结核药物的不规范使用和滥用,是导致广泛耐药结核病(XDR-TB)的

原因之一<sup>[9]</sup>。本研究中,有高达 40.5%的患者在确诊 MDR-TB 之前使用过二线抗结核药物,使用过二线抗结核药物的患者治疗成功率低于未使用的患者,两者比较差异存在统计学意义,其发生不良转归的风险是后者的 2.158 倍。我国应用二线抗结核药物治疗敏感或药敏结果不明确的结核病十分普遍,尤其是氟喹诺酮类药物,因使用方便、抗菌谱广、比较容易获得等特点,为很多临床医生尤其是基层临床医生广泛应用。云南省一项大样本病例调查显示,15.3%的对结核分枝杆菌敏感患者使用过氟喹诺酮类药物<sup>[11]</sup>,本研究中患者在确诊 MDR-TB 之前应用二线抗结核药物比例如此之高的原因可能与 82.7%为复治患者有关。目前 WHO 推荐治疗 MDR-TB 成功率很高的 9~12 个月短程治疗方案,应用的前提条件之一是患者对氟喹诺酮类药物和二线注射剂敏感<sup>[12]</sup>。提示应加强对临床医生的培训,在不了解患者抗结核药物敏感性情况下,尽量避免使用二线抗结核药物,否则一旦因使用不当出现耐药,会给患者后续治疗带来极大的困难。

### 三、疗程过长导致 MDR-PTB 患者失访率增加

本研究显示,患者失访率高达 22.6%,如此高的失访率必然会降低患者的治疗成功率。在 47 例失访患者中,51.1%的失访患者为自行停药,因本研究为回顾性分析,未能获得患者自行停药的具体原因。对不同治疗时间患者仍然在治的比率进行统计分析,治疗满 12 个月时仍有 72.1%的患者在治,但是随着疗程加长,满 18 个月只有 61.1%的患者在治,仅有 49.5%的患者完成了疗程。可以看出,治疗的前 12 个月内,患者停止治疗的比例并不高,只有不到 30%。有研究表明,患者因不良反应导致停止治疗的比例并不高,且 70%发生在治疗初期的前 3 个月内<sup>[13-14]</sup>,治疗满 12 个月后患者基本已适应了治疗药物,因不良反应退出的可能性不高;本研究患者诊治费用由全球基金项目支持,且提供了患者复查的交通营养补助,基本可以满足患者的诊疗需求;但随着治疗时间超过 1 年后,部分患者尤其是贫困患者面临经济压力而退出治疗的可能性开始加大,因此推测 24 个月过长的疗程可能是患者失访的原因之一,提示我们对 MDR-PTB 患者实施短程治疗方案十分必要。WHO 于 2016 年推荐使用疗程为 9~12 个月的 MDR-PTB 患者短程治疗方案<sup>[12]</sup>,该方案已写入 WHO《耐药结核病防治指南(2016 年更新版)》,截止到 2016 年底,至少已有 35 个非洲和亚洲国家引入了短程治疗<sup>[1]</sup>。9~12 个月的短程治

疗方案与18~24个月的长疗程相比,显示了较高的治愈率和较低的丢失率,其治疗成功率在87%~90%;也相对廉价,全部药品价格约为1000美元<sup>[12]</sup>。我国非常有必要尽快实施MDR-TB短程治疗方案,以探索适合我国的MDR-TB患者短程治疗经验,提高MDR-TB患者的治疗成功率。

#### 四、缩短MDR-PTB患者诊断和纳入治疗时间

本研究药敏试验采用的是传统药敏试验检测技术,诊断时间均为2~3个月,因此没有进行患者发现时间的分析,仅分析了患者确诊后到纳入治疗时间与治疗转归的关系。虽然患者确诊后30d内开始耐多药治疗的成功率与超过30d开始治疗的差异无统计学意义,但本研究41.8%(87/208)的患者在确诊之后又超过30d以上才开始治疗,诊断和治疗都出现延迟。目前,以分子生物学药敏试验为代表的快速检测技术,可以使药敏试验报告诊断结果由原来的2~3个月缩短到几个小时或几天,极大地缩短了诊断时间。患者是否耐药的诊断时间缩短,可以使MDR-PTB患者及早获得有针对性的、适宜的治疗,而不是原来的等待2~3个月后才开始进行耐药结核病治疗。诊断和治疗的延迟还易引起MDR-TB的社区传播,等待诊断和治疗时间越长,引起MDR-TB传播的风险越大,上海的研究提出的传播造成的原发性MDR-PTB患者增多问题非常值得关注<sup>[15-16]</sup>。因此,诊断到纳入治疗时间的缩短,不仅使治疗更精准,减少患者因不当治疗导致的药物耐药种类增多,更减少了耐药菌进一步传播的风险,同时会降低由于等待诊断和纳入治疗的时间太长而出现的患者丢失和死亡,使治疗效果得到提高。

#### 五、探讨轻症MDR-TB患者的全疗程门诊治疗

我国推荐对MDR-TB患者进行住院和门诊治疗相结合的治疗管理方式,并推荐住院治疗2个月<sup>[3]</sup>。本研究期间,由于大量患者集中纳入,导致部分地市医院没有足够的MDR-TB病房,有64.9%(135/208)的患者为全疗程门诊治疗,为研究全疗程门诊治疗和住院与门诊治疗相结合两种治疗管理模式的疗效分析提供了很好的范例。本研究显示,全疗程门诊治疗和住院与门诊治疗相结合的治疗成功率经统计学检验差异无统计学意义。南非的研究证实,MDR-PTB患者并不一定需要全程住院治疗,因为住院期间一定程度上增加了患者在院内感染其他疾病的风险,也加重了患者个人和社会的经济负担<sup>[17]</sup>。患者治疗中如无不良反应或并发症,则可在

离家最近的基层卫生机构接受直接面视下服药治疗,定期到地市级定点医院随访,可以收到较好的治疗效果。相对于住院治疗,全疗程门诊居家治疗的方式患者更易于接受,可降低诊疗费用,尤其是对感染控制条件和措施落实不到位的医院,可以减少患者在医院住院期间传播或感染其他耐药结核分枝杆菌的风险。建议在有条件的地区,可以在对患者的病情和治疗依从性等进行评估的基础上,对轻症MDR-PTB患者探索采用全疗程门诊治疗模式。

#### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] 王黎霞,陈明亭,李仁忠. 全球基金耐多药结核病控制项目在中国——成就与经验. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [3] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版). 北京:中国协和医科大学出版社, 2009.
- [4] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision(updated December 2014). Geneva: World Health Organization, 2014; 5.
- [5] 王宇,王黎霞,许绍发. 耐多药肺结核防治管理工作方案. 北京:军事医学科学出版社, 2012.
- [6] 吴哲渊,张青,张祖荣,等. 上海市耐多药肺结核防治管理模式效果评价. 中国防痨杂志, 2015, 37(11):1118-1125.
- [7] 吕德良,谭卫国,张乐平,等. 深圳市耐多药结核病治疗效果及影响因素分析. 中国防痨杂志, 2017, 39(2):184-190.
- [8] 郝晓晖,姚岚,孙华,等. 老年耐多药肺结核临床特征及转归分析. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 188-191.
- [9] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO, 2014.
- [10] Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. Eur Respir J, 2013, 42(1): 156-168.
- [11] Xu L, Chen J, Innes AL, et al. Prescription practice of anti-tuberculosis drugs in Yunnan, China: A clinical audit. PLoS One, 2017, 12(10):e0187076.
- [12] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva: WHO, 2016.
- [13] 苏伟,阮云洲,赵津,等. 91例耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(7):458-463.
- [14] 周美兰,符志军,张和武,等. 武汉市359例耐多药肺结核患者治疗效果分析. 中国热带医学, 2017, 17(3):248-252.
- [15] Yang C, Luo T, Shen X, et al. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai, China: a retrospective observational study using whole-genome sequencing and epidemiological investigation. Lancet Infect Dis, 2017, 17(3): 275-284.
- [16] 高谦,梅建. 传播才是造成我国结核病高耐药率的主要原因. 中国防痨杂志, 2015, 37(11):1091-1096.
- [17] Cox H, Hughes J, Daniels J, et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(4):441-448.

(收稿日期:2018-03-13)

(本文编辑:范永德)