

· 述评 ·

重视患者主动发现策略 提高肺结核患者发现水平

姜世闻 王黎霞

主动发现是指由卫生主管部门或医疗卫生保健单位组织社区人群接受与肺结核有关的医学检查,以发现肺结核患者,包括普查和重点人群检查。如何恰当地运用主动发现策略提高肺结核患者发现水平在结核病控制工作中尤为重要。

一、重视和加强主动发现策略是全球防治结核病的趋势

2013 年,WHO 发布了《活动性结核病系统筛查——原则和推荐》^[1]一书,认为在结核病高危人群中开展系统筛查,是对被动发现方式的有效补充;但是需要权衡筛查的风险、费用与潜在的收益之间的关系。2014 年 WHO 发布的全球 2015 年后消除结核病策略中增加了结核病患者主动发现策略,强调早期发现结核病的重要性。早期发现有助于减少结核病的传播风险、不佳治疗效果、不良健康后遗症,以及不利的社会和经济后果^[2]。对结核病患者的家庭密切接触者和其他密切接触者、HIV 感染者在每一次就诊时,既往和目前有矽尘暴露的人员,在监狱和其他教化场所人员,对胸部 X 线摄影显示有纤维性病变者,以及高危人群应进行系统筛查。优先推荐新的分子检测技术,并辅以胸部 X 线摄影等筛查工具和手段,以便对细菌学和(或)生物学检查阳性和阴性的肺结核和儿童结核病患者进行及时诊断。

二、我国肺结核患者主动发现策略的发展

1956 年 3 月 2 日,卫生部发布了《关于结核病防治工作的指示》,指出:对学龄前儿童及保健机构、小学校、公共交通、食品制造、理发等从业人员,必须进行结核病定期检查。结核病防治工作从城市及团体开始,即利用有限资源最大程度地保障人民健康^[3]。因为这个时期的防痨工作以企事业单位团体为主要对象,称之为“团体防痨”,以后在全国发展迅速。20 世纪 90 年代,我国政府与世界银行达成协

议,确立传染病与地方病控制项目(即卫 V 项目)^[4],在 13 个省实施世界银行贷款结核病控制项目。患者发现的方式由团体健康检查的主动发现方式转变为因症就诊的被动发现方式。2003 年起,我国将这一发现策略在全国开始应用^[5]。筛查对象为咳嗽、咯痰 ≥ 3 周,或有咯血或血痰的肺结核可疑症状者。发现方式主要是因症就诊和因症推荐。2008 年开始,我国也已逐渐开始了对部分人群的主动筛查工作。《中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版)》^[6]要求:在全国范围内开展涂阳肺结核患者密切接触者症状筛查工作;原卫生部于 2011 年要求在全国 AIDS 流行的重点县(区)开展 HIV 病毒感染者和 AIDS 患者的结核病症状筛查工作^[7]。原卫生部和教育部门联合提出对入学新生进行肺结核体检^[8]。国务院办公厅关于印发《全国结核病防治规划(2011—2015 年)的通知》要求对在监狱羁押人群进行结核病检查^[7]。2013 年原卫生部发布的《结核病防治管理办法》^[9]规定:应重点做好从事结核病防治的医疗卫生人员、食品、药品、化妆品从业人员、《公共场所卫生管理条例》中规定的从业人员、各级各类学校、托幼机构的教职员工及学校入学新生、接触粉尘或有害气体的企业人员、乳牛饲养业从业人员和其他易使肺结核扩散人员等重点人群的肺结核筛查工作。

为制定适宜我国国情的“十三五”规划肺结核患者主动发现策略,笔者通过“十二五”科技重大专项科研项目,开展了肺结核主动发现策略的探讨和研究工作。此项研究包括在老年人、糖尿病患者、肺结核密切接触者、HIV 感染者和 AIDS 患者、既往结核病患者^[10]等人群中进行结核病筛查。以上研究结果对我国制定适宜我国国情的“十三五”规划主动发现策略,提供了可借鉴的经验和成果。对于早发现、早诊断、早治愈肺结核患者具有重要意义。

三、我国开展肺结核患者主动发现的建议

为了指导我国科学合理地开展肺结核患者主动发现工作,借鉴 WHO 活动性肺结核患者主动筛查的原则和建议的指导性文件,参考本期刊出的专家

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2015.10.001

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:王黎霞,Email:wanglx@chinatb.org

笔谈^[11],结合我国结核病防治工作的实际状况和主动发现的研究结果,提出以下建议。

(一)继续保持和完善已经实施的主动发现策略

1. 在社区开展主动的肺结核可疑症状筛查:基层医疗卫生机构工作人员应该对前来就诊的患者询问是否有肺结核可疑症状并进行初诊登记。对发现的肺结核可疑症状者,应及时推荐到县(区)级结核病定点医院进行进一步检查。

2. 在学校开展肺结核筛查工作:幼儿园、小学、初中新生入学体检需询问是否有结核病密切接触史和肺结核可疑症状,对有结核病密切接触史者开展 PPD 试验检测,对有症状者进行胸片检查;高中和大学新生入学必须进行体检(PPD 检测或胸片检查),对试验强阳性者(硬结平均直径 ≥ 15 mm 或有水泡者)必须进行胸部 X 线摄影检查。

3. 对涂阳肺结核患者的密切接触者开展肺结核筛查:对确定为密切接触者后应该立即进行症状筛查或胸部 X 线摄影检查,以后每 6 个月进行 1 次检查,到第 2 年年底为止。

4. 对 HIV 感染者和 AIDS 患者开展肺结核筛查:AIDS 防治机构应通过问诊,对 HIV 感染者和 AIDS 患者常规进行结核病可疑症状问卷筛查;筛查发现的结核病可疑症状者,应进一步接受结核病相关检查并明确诊断。

5. 在羁押人群中开展肺结核筛查:对羁押人群开展入监(所)体检、定期体检、因症就诊和肺结核密切接触者检查。

(二)需要增加的主动发现策略

1. 在老年人群和糖尿病患者中开展肺结核筛查:建议对老年人和糖尿病患者每年进行 1 次症状筛查或胸部 X 线摄影检查;对肺结核可疑症状者或胸部 X 线摄影检查异常者进行含新诊断工具在内的病原学诊断。

2. 在既往结核病患者中开展肺结核筛查:既往结核病患者在完成最近的治疗后建议连续接受 2 年的筛查,排除结核病的诊断后可不再接受筛查。筛查方式为症状筛查和胸部 X 线摄影检查,每年 1 次;对肺结核可疑症状者或胸部 X 线摄影检查异常者进行含新诊断工具在内的病原学诊断。

(三)落实相关的辅助策略和技术

1. 加强结核病防治健康教育,促进有症状者主动就诊。加强结核病防治机构与健康教育机构的合作,多方争取健康促进资源。如利用国家基本公共卫生服务项目的资源,对大众开展结核病防治健康

促进活动,向社会大众普及结核病防治核心信息。

2. 广泛应用现有的新诊断及工具,及时发现并诊断肺结核。2013 年 WHO 首次将分子生物学快速诊断试剂列为除痰涂片和培养之后的第三类细菌学诊断证据^[12]。推广使用线性探针技术(LPA)用于耐多药肺结核患者的快速诊断,全自动病原体快速检测系统(GeneXpert)和环介导等温扩增(LAMP)技术用于诊断肺结核^[13]。

3. 在开展主动发现时,一定要落实好患者治疗管理,确保治疗的依从性。开展主动发现要做好质量保证工作,保证受检率和诊断质量。主动发现工作一定要与社区卫生服务机构做好协调,充分发挥社区医疗卫生机构的主动性和积极性。

为探索中国肺结核患者的主动发现策略,中国防痨协会结核病控制专业委员会为《中国防痨杂志》组织了本期重点号,内容涵盖了关于肺结核患者发现方式的进展与建议,既往结核病患者中肺结核患病状况及发现策略研究,我国不同地区老年人口结核病患者情况的调查分析,大众人群、结核病患者和密切接触者知晓率分析等论著和专家笔谈。内容丰富、立题新颖,具有很强的学术指导性和实用性,对于加强我国结核病患者发现工作、提高结核病患者发现水平具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis principles and recommendations. WHO/HTM/TB/2013.04. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [2] World health organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015[EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2013 [2015-08-19]. http://www.who.int/tb/post2015_tbstategy.pdf?ua=1.
- [3] 戴志澄,肖东楼,万利亚. 中国防痨史. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [4] 蔡纪明,陈贤义. 中国结核病控制工作典范. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [5] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制司. 中国结核病防治规划实施工作指南(2002 年版). 北京:中华人民共和国卫生部疾病控制司,2003.
- [6] 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.
- [7] 中华人民共和国国务院办公厅. 全国结核病防治规划(2011—2015 年)的通知[EB/OL]. 北京:中华人民共和国国务院办公厅,2011(2011-12-06)[2015-08-16]. http://www.gov.cn/jzwgk/2011-12/06/content_2012869_6.shtml.
- [8] 中华人民共和国卫生部.《学校结核病防控工作规范(试行)》的通知[EB/OL]. 北京:中华人民共和国卫生部,2010(2010-08-16)[2015-08-16]. http://www.nhfp.gov.cn/jkj/gongwen/list_8.shtml.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 结核病防治管理办法[EB/OL]. 北京:中华人民共和国卫生部,2013(2013-03-06)[2015-08-16]. <http://www.nhfp.gov.cn/zhuizhan/bmgz/lists.shtml>.

- [10] 成君, 赵飞, 夏愔愔, 等. 既往结核病患者中肺结核患病状况及发现策略研究. 中国防痨杂志, 2015, 37(10): 1024-1029.
- [11] 姜世闻, 成君, 李雪, 等. 肺结核患者发现方式的进展与建议. 中国防痨杂志, 2015, 37(10): 1012-1020.
- [12] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. WHO/HTM/TB/2013. 2. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [13] World Health Organization. Implementing tuberculosis diagnostics: policy framework. WHO/HTM/TB/2015. 11. Geneva: World Health Organization, 2015.

(收稿日期: 2015-09-07)

(本文编辑: 薛爱华)

· 文献速览 ·

四个月含加替沙星的超短程方案用于治疗结核病的研究

Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med, 2014, 371(17): 1588-1598.

缩短抗结核治疗的疗程可以增加患者的依从性, 有利于结核病的病例管理和疫情控制, 从而降低耐药的发生。

本研究是一项随机、开放、对照和非劣性的三期临床试验, 研究对象选自 2005 年 6 月至 2009 年 10 月, 来自撒哈拉沙漠以南的五个非洲国家(贝宁, 几内亚, 肯尼亚, 塞内加尔和南非), 入组条件为: 年龄 18~65 岁、痰涂片抗酸杆菌阳性、对利福平敏感的初治肺结核患者, 共有 1836 例患者参与, 其中 1356 例患者入选到最后的修正后意向性分析集中。两组患者随机分配, 基线数据差异无统计学意义。试验组(694 例)采用的抗结核化疗方案为 4 个月含加替沙星(Gfx)的治疗方案(2HRGZ/2HRG), 该方案在 2 个月强化期内使用 Gfx(400 mg, 1 次/d)代替乙胺丁醇(EMB), 在 2 个月的巩固期中, Gfx 联合使用利福平(RFP)及异烟肼(INH); 对照组(662 例)抗结核治疗方案为 6 个月的标准化疗方案(2HREZ/4HR)。治疗前、治疗后每个月、疗程结束后每 2 或 3 个月随访 1 次直至疗程结束后 24 个月。观察指标包括一次痰涂片、一次痰培养和药物敏感性检测, 安全性检测主要包括心电图和血糖检查。主要疗效观察终点是治疗结束后 24 个月的两组不良转归(治疗失败、复发、死亡, 或研究中途退出)的差异, 次要观察终点为治疗 2 个月的痰菌阴转率和疗程结束时的两组不良转归的差异; 本研究中设定非劣效性界值为 6%。

在治疗结束后的 24 个月, 两组患者的不良转归率在试验组为 21.0%, 对照组较低为 17.2%, 经修正后两组的差异为 3.5%(95%CI=-0.7~7.7); 2 个月的痰菌阴转率差异无统计学意义; 研究还发现对照组与试验组相比在治疗期间有较高的退出率(分别为 5.0% 和 2.7%), 以及更高的治疗失败率(分别为 2.4% 和 1.7%), 但复发率较低(分别为 7.1% 和 14.6%)。此外, 本研究显示: 试验组方案不会导致

QT 间期延长或糖代谢障碍。

本研究中, 虽然试验组与对照组相比, 其出现不良转归的差异在修正的意向性分析中为 3.5%, 高于本研究设定的劣侧界值-6%(本文设定非劣效性界值 6%, 故而劣侧界值为-6%); 但是试验组复发率明显高于对照组。因此, 4 个月含加替沙星的抗结核治疗方案在主要疗效观察终点并没有显示出与标准方案对比的非劣效性, 但可能对一部分患者(如非空洞初治肺结核患者)有效。作者考虑本次研究未能显示 4 个月方案非劣效性的原因可能是由于试验组加替沙星用量不足(日剂量和总剂量)造成; 在本次研究中, 加替沙星并非按体重给药, 并且在治疗期间每周给药仅 6 d, 因此在试验组患者肺内有空洞、或 BMI 指数更高时, 加替沙星在体内可能不能达到有效杀菌浓度, 该想法需要对加替沙星的血药浓度进行药代动力学-药效学进一步研究以提供相关依据。

注 非劣效性(non-inferiority)试验或等效性(equivalence)试验: 试验的目标是显示试验药物的疗效与某种已知的阳性药物“不差”或“相当”。为叙述方便, 我们统一用 δ 表示界值, 并以 $-\delta$ 表示劣侧界值, 以 δ 表示优侧界值。非劣效性试验仅用 $-\delta$ 一个界值, 而等效性试验要用 $-\delta$ 和 δ 两个界值。按单侧 $100(1-\alpha)\%$ 可信度, 计算出(试验组结果-对照组结果)可信区间的下限 C_L , 若 $[C_L, \infty)$ 完全在 $[-\delta, \infty)$ 范围内, 或者 $C_L > -\delta$, 可下非劣效性的结论。

同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心

上海市结核病(肺)重点实验室

沈彦恒 编译 沙巍 审核

(收稿日期: 2015-09-08)

(本文编辑: 王然 薛爱华)