

河南省耐多药与非耐多药肺结核病患者9年生存比较分析

孙燕妮 王国杰 甄新安 刘占峰 David Harley Gillian Hall
Hassan Vally Adrian Sleigh

【摘要】 目的 比较河南省耐多药结核病(MDR-TB)和非MDR-TB患者9年后生存情况。方法 利用2001年WHO结核病耐药监测数据库中河南省数据,并随机抽取入选病例。于2010年使用调查县结核病防治部门采用问卷访谈形式登记的患者资料、治疗记录等,调查MDR-TB和非MDR-TB患者的生存情况,数据分析采用单因素和多因素logistic统计方法。结果 MDR-TB患者9年后的病死率是非MDR-TB患者的2倍,两组间差异有统计学意义。与非MDR-TB相比,MDR-TB患者更多死于结核病。影响结核病患者生存的主要危险因素是年龄、耐多药状态、复治、曾经住院治疗和治疗时间>1年。与非MDR-TB患者相比,MDR-TB患者平均生存时间减少1.3年。结论 MDR-TB对结核病患者生存有显著影响,特别是MDR-TB的青壮年患者。

【关键词】 结核病,耐多药;生存分析

The long term (9-year) survival of multidrug-resistant tuberculosis patients compared to non-multidrug-resistant tuberculosis patients in Henan province SUN Yan-ni¹, WANG Guo-jie², ZHEN Xin-an², LIU Zhan-feng², David Harley¹, Gillian Hall¹, Hassan Vally³, Adrian Sleigh¹. 1 National Centre for Epidemiology and Population Health, Australian National University; 2 Institute for Tuberculosis Prevention and Control, Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 School of Public Health and Human Biosciences, La Trobe University, Melbourne, Australia
Corresponding author: SUN Yan-ni, Email: yanni.sun@anu.edu.au

【Abstract】 Objective To investigate the long term survival of MDR-TB patients compared to non-MDR-TB in Henan province in 2010. **Methods** Participants were randomly selected in 2010 from a dataset generated by an anti-TB drug resistance surveillance survey conducted by the Tuberculosis Control Institute, Henan Centre for Disease Control and Prevention in 2001, supported by the World Health Organization. Information on patient's demographic profile and medical records was extracted by trained doctors and nurses at local anti-TB dispensaries. Interviews were carried out using questionnaires to collect information on the socioeconomic features and survival status. Bivariate and multivariate with logistic regression were performed for data analysis. **Results** The long term outcome of MDR-TB patients was much poorer when compared to non-MDR-TB patients. The case fatality was much higher among MDR-TB than non-MDR-TB patients (22.1% vs. 6.7%). The risk factors associated with the poorer outcome would include drug resistance status, disease relapse, hospitalization for treatment and long treatment period. Compared to non-MDR-TB, the survival time for MDR-TB was much shorter after having had the disease (6.7 years vs. 8.0 years). **Conclusion** MDR-TB patients had poor long term outcomes. As most of the cured TB patients were under productive age in the society, the high case fatality rate of MDR-TB would impose big burden on the related family and communities. Findings from this study suggested that the TB control programs should involve more efforts be paid on MDR-TB control, in order to reduce the burden of the disease.

【Key words】 Multidrug-resistant tuberculosis; Survival analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.02.006

作者单位:澳大利亚国立大学 澳大利亚国家流行病学和人口健康中心(孙燕妮、David Harley、Gillian Hall、Adrian Sleigh); 河南省疾病预防控制中心结核病控制所(王国杰、甄新安、刘占峰); School of Public Health and Human Biosciences, La Trobe University, Melbourne, Australia (Hassan Vally)

通信作者:孙燕妮, Email: yanni.sun@anu.edu.au

耐多药结核病(MDR-TB)是指结核病患者感染的结核杆菌(MTB)在体外被证实至少同时对异烟肼和利福平耐药^[1]。河南省分别于 1996 年和 2001 年加入 WHO 结核病耐药监测网,是全球结核病耐药率较高的地区^[2,3]。2007 年河南省 5 县市加入全国结核病耐药性基线调查,初治肺结核和复治肺结核的 MDR 率分别为 3.0% 和 21.7%^[4],均高于全球人口权重 MDR-TB 率均值(分别为 2.8% 和 15.3%)^[5-7]。与敏感性 MTB 相比,MDR-TB 的治疗过程复杂而漫长且预后较差^[8],其长期生存情况更是难以估计。为此本研究将河南省 2001 年结核病耐药监测患者作为基线人群,在 2010 年对 MDR-TB 患者的预后和 9 年后生存情况进行随访调查,并与同期非 MDR-TB 患者的生存情况做比较。

对象与方法

1. 调查对象:以 2001 年河南省结核病耐药监测调查的 1487 (MDR-TB 192, 非 MDR-TB 1295) 例结核病患者作为 2010 年随访基线人群进行随机抽样。随访样本量按统计学功效设为 80%, 可信区间(CI)为 95%。采用随机抽样法先从 2001 年河南省耐药监测数据库中抽取 17 个县的 MDR-TB 患者 100 例作为暴露组,再从相同县抽取非 MDR-TB 患者 150 例作为对照组。于 2010 年 1—5 月调查患结核病 9 年后的生存状况。

2. 调查方法:制定统一的调查问卷。耐药监测患者的基本信息包括姓名、年龄、性别、结核病初次诊断日期、治疗分类、既往抗结核治疗史和耐药情况等,均由经过培训的医生从病历中提取并填写统一的调查问卷。通过访谈回顾性调查患者 9 年后的生存情况。对于死亡、搬迁、外出务工等调查对象,则通过查阅医疗记录等材料及访问家属、邻居及村医等收集相关信息。

3. 有关定义:①初治:从未接受过抗结核治疗或抗结核治疗 < 30 d 者;②复治:抗结核治疗 ≥ 30 d 者;③MDR-TB:至少同时耐异烟肼和利福平者;④非 MDR-TB:在不考虑对链霉素和乙胺丁醇敏感或耐药的情况下,应不同时耐异烟肼和利福平;⑤结核病死亡:MDR-TB 患者因病变进展或并发咯血、自发性气胸、肺心病、全身衰竭或肺外结核等原因死亡;⑥非结核死亡:结核病患者因结核病以外的原因死亡。本研究定义依据“中国结核病防治规划实施工作指南”和“河南省第五轮全球基金结核病项目(二期):耐多药结核病防治实施方案”,并按实际调查时

需要情况采纳。

4. 统计学分析:采用 EpiData (Version 3.1) 软件建立数据库并录入。采用 Stata 统计分析软件 (Version 9.0, Stata Corporation, college Station, Texas, USA) 进行统计分析。两组间预后和生存比较用 Pearson's χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 logistic 回归进行单因素和多因素分析。单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进入多因素回归分析;多因素分析变量保留在模型中的标准为 $P < 0.05$ 。

结 果

1. 样本概况:在入选的 100 例 MDR-TB 和 150 例非 MDR-TB 患者中,剔除 16 (MDR-TB 14 和非 MDR-TB 2) 例因丢失和过多信息缺失者。最后 86 例 MDR-TB 和 148 例非 MDR-TB 纳入数据分析。两组中剔除与最后纳入分析的 234 例在性别、年龄上的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1。

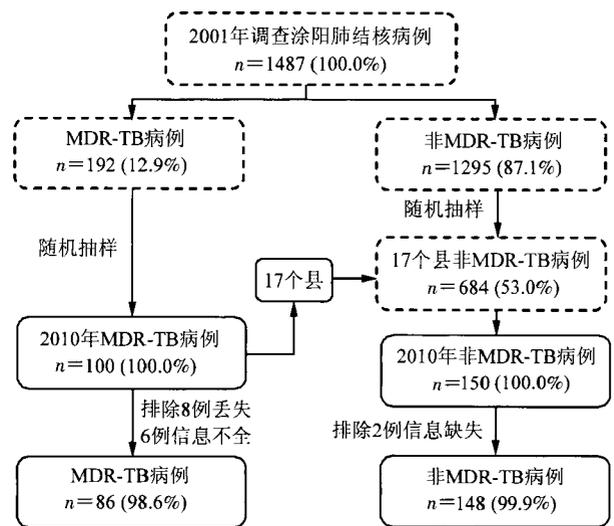


图 1 2010 年河南省 MDR-TB 和非 MDR-TB 患者长期生存调查抽样情况

2. 社会人口学特征比较:河南省 17 个县共调查 234 例结核患者,其中 86 例 MDR-TB 和 148 例非 MDR-TB。MDR-TB 组男性 64 例(74.4%)、女性 22 例(25.6%);非 MDR-TB 组男性 107 例(72.3%)、女性 41 例(27.7%)。平均年龄 43.4 岁,其中 MDR-TB 组 43.9 岁,非 MDR-TB 组 42.6 岁。两组患者中 78% ~ 81% 为已婚,85% 以上为农民。MDR-TB 组患者受教育程度低于非 MDR-TB 组。约 60% 以上的患者在结核病诊断时为家庭户主,且多为家庭经济收入主要成员。两组间社会人口学特征差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 2010 年河南省 17 个县 MDR-TB 和非 MDR-TB 患者社会人口学特征比较

特征	MDR-TB (n=86)	非 MDR-TB (n=148)	χ^2 值	P 值
性别			0.12	0.724
男性	64(74.4)	107(72.3)		
女性	22(25.6)	41(27.7)		
年龄组 (岁)			5.18	0.160
10 ~	20(23.3)	35(23.6)		
30 ~	28(32.6)	42(28.4)		
45 ~	26(30.2)	33(22.3)		
60 ~	12(13.9)	38(25.7)		
婚姻状况			0.82	0.844
已婚	70(81.4)	115(78.2)		
未婚	11(12.8)	21(14.3)		
其他	5(5.8)	11(7.5)		
受教育程度			2.52	0.119
小学及以下	48(55.9)	66(45.2)		
中学及以上	38(44.1)	80(54.8)		
职业			9.64	0.291
农民	75(87.2)	125(84.5)		
其他	11(12.8)	23(15.5)		
诊断时是否为户主			0.01	0.915
是	53(61.6)	91(62.3)		
否	33(38.4)	55(37.7)		
诊断时家庭经济收入主要成员			0.80	0.371
是	44(51.8)	85(57.8)		
否	41(48.2)	62(42.2)		

注:缺失值未包括在结果比较分析中;括号内数据为构成比(%)

3. 治疗情况比较:86 例 MDR-TB 有 51 例(59.3%)为初治、35 例(40.7%)为复治。与 MDR-TB 组相比,非 MDR-TB 组中初治为 129 例(87.2%),复治为 19 例(12.8%)($\chi^2=23.8, P<0.001$)(表 2)。MDR-TB 组 30.5% 患者曾因结核病住院治疗,而非 MDR-TB 组曾因结核病住院治疗的患者仅为 16.1%($\chi^2=6.3, P=0.012$);MDR-TB 组中 44.2% 的患者接受结核病治疗 >1 年,而非 MDR-TB 组仅占 14.9%($\chi^2=24.5, P<0.001$)。

表 2 2010 年河南省 17 个县 MDR-TB 和非 MDR-TB 患者临床治疗情况比较

临床特征	MDR-TB (n=86)	非 MDR-TB (n=148)	χ^2 值	P 值
临床治疗			23.8	<0.001
初治	51(59.3)	129(87.2)		
复治	35(40.7)	19(12.8)		
因结核病住院治疗			6.3	0.012
是	25(30.5)	22(16.1)		
否	57(69.5)	115(83.9)		
最长一次结核病治疗时间(年)			24.5	<0.001
≤1.0	48(55.8)	126(85.1)		
>1.0	38(44.2)	22(14.9)		

注:同表 1

4. 患结核病 9 年后生存情况比较:MDR-TB 组患病 9 年后病死率为 43.0%(37/86),非 MDR-TB 组为 21.6%(32/148),两组差异有统计学意义($\chi^2=12.0, P=0.001$)。在死亡者中,MDR-TB 组有 51.4%(19/37)的患者死于结核病,非 MDR-TB 组为 31.3%(10/32),两组间差异有统计学意义($\chi^2=15.0, P=0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示患结核病 9 年后,非 MDR-TB 组患者平均生存时间为 8 年,而 MDR-TB 组平均生存时间为 6.7 年,两组间差异有统计学意义($\chi^2=13.4, P<0.0001$)(图 2)。

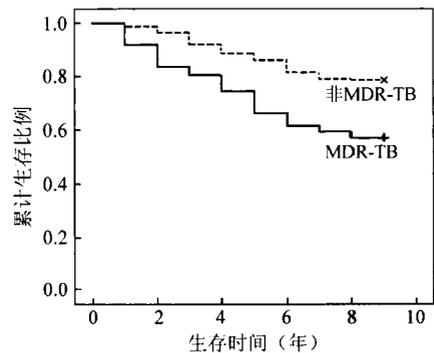


图 2 两组患者 9 年后 Kaplan-Meier 生存分析

5. 生存情况危险因素分析:单因素和多因素分析表明,年龄、耐多药状态、复治、曾经住院治疗和治疗时间 >1 年均为结核病死亡的独立危险因素,而性别、婚姻状况、教育程度、职业、患病时是否为户主和家庭经济收入主要成员则与患病后死亡无直接关系(表 3)。

表 3 2010 年河南省 17 个县影响结核病患者生存因素分析

患者特征	生存情况		单因素分析 OR 值(95%CI)	多因素分析 OR 值(95%CI)
	死亡例数 (n=69)	生存例数 (n=165)		
年龄组 (岁)				
10 ~	7	48	1.00	1.00
30 ~	16	54	2.03(0.77 ~ 5.36)	1.94(0.67 ~ 5.65)
45 ~	22	37	4.08(1.57 ~ 10.57) ^a	4.35(1.48 ~ 12.75) ^a
60 ~	24	26	6.33(2.40 ~ 16.66) ^a	8.17(2.67 ~ 25.05) ^a
药敏状态				
非 MDR-TB	32	116	1.00	1.00
MDR-TB	37	49	2.74(1.53 ~ 4.88) ^b	2.22(1.07 ~ 4.62) ^a
治疗分类				
初治	39	141	1.00	1.00
复治	30	24	4.52(2.38 ~ 8.60) ^c	3.89(1.77 ~ 8.55) ^b
住院治疗				
否	41	131	1.00	1.00
是	28	34	2.58(1.32 ~ 5.06) ^b	1.79(0.81 ~ 3.93)
治疗时间(年)				
≤1.0	45	129	1.00	1.00
>1.0	24	36	1.91(1.03 ~ 3.54) ^a	1.04(0.46 ~ 2.35)

注:^aP<0.05; ^bP<0.01; ^cP<0.001

讨 论

本研究显示,MDR-TB患者主要来自农村,以青壮年(30~59岁)男性比例较高,且多数在患病时为家庭户主和经济收入的主要成员。病例特征比较结果显示,年龄、药敏状态、治疗分类、结核病住院治疗及其时间长短为影响MDR-TB和非MDR-TB两组间差异的重要因素。与非MDR-TB相比,MDR-TB的病死率和死于结核病的比例均较高^[7,9-13]。本研究MDR-TB患者9年后的病死率为22.1%,而非MDR-TB仅为6.7%。其中MDR-TB患者22.1%(19/86)死于结核病,非MDR-TB患者为6.8%(10/148)。证明与非MDR-TB相比,MDR-TB患者病死率更高,且死于结核病的危险也更高。

本研究Kaplan-Merier生存分析结果显示,非MDR-TB组患者平均比MDR-TB组多存活1.3年(分别为8年和6.7年),与韩国Kim等^[14]对MDR-TB患者进行的生存随访研究结果相似(7~7.6年)。表明与非MDR-TB相比,MDR-TB患者的长期生存机会较小,而影响MDR-TB患者生存的主要危险因素包括年龄、菌株药敏状态、治疗分类、是否住院治疗和住院时间。鉴于MDR-TB患者较高的病死率及对家庭和社会造成严重的负担,建议MDR-TB的防治应尽快纳入我国现有DOTS策略中。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization, 2010.

[2] Wang GJ, Xu JY, Wang GB, et al. Sample survey of drug-resistant tuberculosis in Henan, China, 1996. *Respirology*, 2002, 7(1):67-72.

[3] Du CM, Wang GB, Xu JY, et al. The study on the second round surveillance of drug resistance in tuberculosis and its trends in Hena, China. *Chin J Anti-tuberc*, 2006, 28(2): 95-100. (in Chinese)

杜长梅,王国斌,徐吉英,等. 河南省第二轮结核病耐药监测及

耐药趋势研究. *中国防痨杂志*, 2006, 28(2): 95-100.

[4] Xu JY, DeRiemer K, Li H, et al. Prevalence and risk factors of drug resistant tuberculosis in 5 counties (cities) in Henan, 2007. *Mod Prev Med*, 2012, 39(2):273-280. (in Chinese)

徐吉英, DeRiemer K, 李辉, 等. 河南省5县市2007年耐药结核病及危险因素研究. *现代预防医学*, 2012, 39(2):273-280.

[5] World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Reistance Surveillance 1994-1997. Geneva: World Health Organization, 1997.

[6] World Health Organization. Report on anti-TB drug resistance in the world 2004. Geneva: World Health Organization, 2004.

[7] World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization, 2008.

[8] Wang LX. The necessity to enhance MDR-TB control in China. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2009, 32(8):561-563. (in Chinese)

王黎霞. 中国耐多药结核病的控制亟待加强. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(8):561-563.

[9] He GX, Xie YG, Wang LX, et al. Follow-up of patients with multidrug resistant tuberculosis four years after standardized first-line drug treatment. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10799.

[10] Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J*, 2006, 28(5):980.

[11] Bendayan D, Hendler A, Polansky V, et al. Outcome of hospitalized MDR-TB patients: Israel 2000-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(3):375-379.

[12] Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(10):1103-1109.

[13] Geerligts WA, van Altena R, De Lange WCM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(8):758-764.

[14] Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(10):1075-1082.

(收稿日期:2012-08-29)

(本文编辑:张林东)